

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS**

**“CARACTERIZACIÓN CLÍNICA
Y EPIDEMIOLÓGICA DE DENGUE”**

Estudio descriptivo retrospectivo en 304 registros clínicos de pacientes pediátricos de 0 a 12 años de edad atendidos en los hospitales: Infantil de Infectología, General San Juan de Dios, Guatemala y Roosevelt. Revisión 2007-2011

julio-agosto 2012

Tesis

Presentada a la Honorable Junta Directiva de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala

Por

**Felipe Andrés Pérez Schlosser
Andrea María Monterroso Viau
Fernanda Beatriz Zamora Bran**

Médico y Cirujano

Guatemala, septiembre de 2012



El infrascrito Decano de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala hace constar que:

Los estudiantes:

Felipe Andrés Pérez Schlosser	200210267
Andrea María Monterroso Viau	200310060
Fernanda Beatriz Zamora Bran	200310080

han cumplido con los requisitos solicitados por esta Facultad, previo a optar al Título de Médico y Cirujano, en el grado de Licenciatura, y habiendo presentado el trabajo de graduación titulado:

**“CARACTERIZACIÓN CLÍNICA
Y EPIDEMIOLÓGICA DE DENGUE”**

Estudio descriptivo retrospectivo en 304 registros clínicos de pacientes pediátricos de 0 a 12 años de edad atendidos en los hospitales: Infantil de Infectología, General San Juan de Dios, Guatemala y Roosevelt. Revisión 2007-2011

julio-agosto 2012

Trabajo asesorado por el Dr. Ángel Estuardo Higueros García y revisado por el Dr. Erick Zúñiga Argueta, quienes avalan y firman conformes. Por lo anterior, se emite, firma y sella la presente:

ORDEN DE IMPRESIÓN

En la Ciudad de Guatemala, veintiseis de septiembre del dos mil doce

DR. JESÚS ARNULFO OLIVA LEAL
DECANO



El infrascrito Coordinador de la Unidad de Trabajos de Graduación de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala, hace constar que los estudiantes:

Felipe Andrés Pérez Schlosser	200210267
Andrea María Monterroso Viau	200310060
Fernanda Beatriz Zamora Bran	200310080

han presentado el trabajo de graduación titulado:

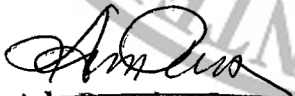
**“CARACTERIZACIÓN CLÍNICA
Y EPIDEMIOLÓGICA DE DENGUE”**

Estudio descriptivo retrospectivo en 304 registros clínicos de pacientes pediátricos de 0 a 12 años de edad atendidos en los hospitales: Infantil de Infectología, General San Juan de Dios, Guatemala y Roosevelt. Revisión 2007-2011

julio-agosto 2012

El cual ha sido revisado y corregido y al establecer que cumple con los requisitos exigidos por esta Unidad, se le autoriza a continuar con los trámites correspondientes para someterse al Examen General Público. Dado en la Ciudad de Guatemala, veintiseis de septiembre del dos mil doce.

“ID Y ENSEÑAD A TODOS”



Dra. Ada Beatriz Reyes
Profesora Revisora



USAC
TRICENTENARIA
Universidad de San Carlos de Guatemala

Dr. Edgar de Leon Bañillas
Coordinación de Trabajos de Graduación
Coordinador

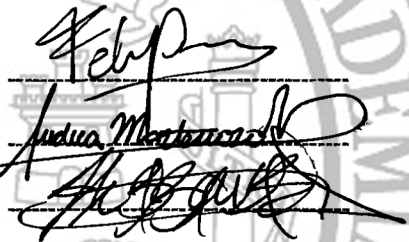
Guatemala, 26 de septiembre del 2012

Doctor
Edgar Rodolfo de León Barillas
Unidad de Trabajos de Graduación
Facultad de Ciencias Médicas
Universidad de San Carlos de Guatemala
Presente

Dr. de León:

Le informo que los estudiantes abajo firmantes:

Felipe Andrés Pérez Schlosser
Andrea María Monterroso Viau
Fernanda Beatriz Zamora Bran




Presentaron el informe final del Trabajo de Graduación titulado:

**“CARACTERIZACIÓN CLÍNICA
Y EPIDEMIOLÓGICA DE DENGUE”**


Estudio descriptivo retrospectivo en 304 registros clínicos
de pacientes pediátricos de 0 a 12 años de edad atendidos
en los hospitales: Infantil de Infectología, General San Juan de Dios,
Guatemala y Roosevelt. Revisión 2007-2011

julio-agosto 2012

Del cual como asesor y revisor nos responsabilizamos por la metodología,
confiabilidad y validez de los datos, así como de los resultados obtenidos y
de la pertinencia de las conclusiones y recomendaciones propuestas.



Asesor
Firma y sello
PEDIATRA
Colegiado 5847
Dr. Ángel Estuardo Figueroa García



Firma y sello
Reg. de Personal 20010316

RESUMEN

OBJETIVO: caracterizar clínica y epidemiológicamente los pacientes con diagnóstico de Dengue que estuvieron ingresados en el Hospital Roosevelt, Hospital General San Juan de Dios y Hospital Infantil de Infectología y Rehabilitación durante los años de 2007-2011. **METODOLOGÍA:** estudio descriptivo retrospectivo no experimental donde se realizó una revisión de registros clínicos de los pacientes que fueron ingresados en Hospital Roosevelt, Hospital General San Juan de Dios y Hospital Infantil de Infectología y Rehabilitación con diagnóstico de Dengue durante los años de 2007 a 2011. **RESULTADOS:** de los 304 registros clínicos revisados se encontró que el síntoma más frecuente fue fiebre con 295 (97.04%). El signo clínico que se encontró en mayor cantidad fue dolor abdominal visto en 243 pacientes (79.93%). La complicación más frecuente fue de tipo sanguíneo representada en plaquetopenia inferior a $100^3/\text{ul}$ con 266 (87.5%) y prolongación de tiempos de coagulación con 47 (15.46%). La mayor cantidad de casos presentados fue en sexo masculino con un total de 170 (55.92%) pacientes, con el mayor número de casos entre el rango de edad de 5 a 9 años con 167 (54.93%). Guatemala fue el departamento que tuvo la mayor cantidad de casos observándose 252 pacientes (82.9%) donde los municipios de Guatemala, Villa Nueva y Mixco representan mayor cantidad de casos reportados. A nivel departamental los pacientes que más se ingresaron fue de Escuintla con 10 (3.28%). **CONCLUSIONES:** de los 304 registros clínicos evaluados con diagnóstico de Dengue se presentó como síntoma más frecuente la fiebre con 295 (97.04%), el signo clínico más frecuente es dolor abdominal con 243 (79.93%), la complicación más observada fue de origen sanguíneo representada con plaquetopenia inferior a $100^3/\text{ul}$ con 266 (87.5%) y prolongación de tiempos de coagulación con 47 (15.46%), se encontró que la mayoría de casos fueron de sexo masculino con 170 (55.92%); de 5 a 9 años con 167 (54.93%), del Departamento de Guatemala con 252 (82.9%).

PALABRAS CLAVE: Dengue, pediatría, signos y síntomas, complicaciones.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	1
2. OBJETIVOS	5
3. MARCO TEÓRICO.....	7
3.1 Contextualización de área de estudio.....	7
3.1.1 Hospital General San Juan de Dios.....	7
3.1.2 Hospital Roosevelt.....	7
3.1.3 Hospital Infantil de Infectología y Rehabilitación	8
3.2 Historia del Dengue en Guatemala (2).....	8
3.3 Perfil socioeconómico del Dengue.....	10
3.4 Virus del Dengue	11
3.4.2 Interacción de receptores y de la entrada del virus.....	14
3.5 Infección del Dengue.....	16
3.5.1 Fase febril	16
3.5.2 Fase crítica.....	17
3.5.3 Fase de convalecencia.....	19
3.6 Dengue grave	20
3.7 Huésped	24
3.8 Infección de Dengue en paciente Pediátrico	27
3.8.1 Transmisión vertical de la infección del Dengue.....	31
3.8.3 Niveles plasmáticos de proteínas inhibitoras inter-alfa en pacientes Pediátricos con infección por virus de Dengue.....	34
3.8.4 Costo y efectividad de vacunas para Dengue en Pediatría	35
3.9 Manifestaciones atípicas de Dengue.....	36
3.9.1 Manifestaciones gastrointestinales	37
3.9.2 Manifestaciones cardiovasculares	38
3.9.3 Manifestaciones renales	39
3.9.4 Manifestaciones respiratorias.....	39

3.9.5 Complicaciones linforreticulares de Dengue	40
3.9.6 Complicaciones músculo-esqueléticas atípicas.....	40
3.10 Diagnóstico diferencial.....	41
3.11 Diagnóstico de laboratorio.....	42
3.11.1 Generalidades	42
3.11.2 Métodos actuales para el diagnóstico del Dengue	46
3.11.2.1 Aislamiento del virus	46
3.11.2.1.1 Detección de Ácido Ribonucleico.....	47
3.11.2.1.2 RT-PCR.....	47
3.11.2.1.3 RT-PCR en tiempo real	48
3.11.2.2 Métodos de amplificación isotérmica	49
3.11.2.3 Detección de antígenos.....	50
3.11.2.4 Pruebas serológicas.....	51
3.11.2.4.1 MAC-ELISA.....	51
3.11.2.4.2 ELISA IgG	52
3.11.2.4.3 Relación IgM/IgG	54
3.11.2.4.4 IgA	54
3.11.2.4.5 Prueba de inhibición de la hemaglutinación	55_Toc336263214
3.12.3 Tratamiento según los grupos A, B Y C.....	59
3.12.3.1 Grupo A.....	59
3.12.3.2 Grupo B	60
3.12.4 Tratamiento del choque	64
3.12.4.1 Tratamiento de las complicaciones hemorrágicas	67
3.12.4.2 Tratamiento de las complicaciones	69
3.12.4.2.1 Sobrecarga de líquidos	69
3.13 Vectores	74
3.13.1 Género Aedes	74
3.13.1.1 Aedes (Stegomyia) aegypti	75
3.14 Período de incubación.....	76
3.14.2 Vigilancia del vector.....	79
3.15 Métodos para el control de vectores.....	81

3.15.1 Manejo ambiental	82
3.15.2 Control químico de larvicidas	83
3.15.3 Aplicación de insecticidas	83
4. METODOLOGÍA.....	85
4.1 Tipo y diseño de investigación	85
4.2. Unidad de análisis	85
4.4 Selección de los sujetos de estudio.....	86
4.4.1. Criterios de inclusión	86
4.4.2 Criterios de exclusión	86
4.5 Definición y operacionalización de las variables.....	87
4.6 Técnica, procedimientos e instrumentos utilizados en la recolección de datos.....	89
4.6.1 Técnica.....	89
4.6.2 Procedimiento	89
4.6.3 Instrumento.....	89
4.6.4 Procesamiento y análisis de datos.....	90
4.6.4.1 Procesamiento.....	90
4.6.4.2 Análisis.....	90
4.8 Aspectos éticos de la investigación.....	91
5. RESULTADOS	93
6. DISCUSIÓN.....	97
7. CONCLUSIONES	105
8. RECOMENDACIONES	107
9. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	109
10. ANEXOS	113
10.1Glosario	113
10.2 Tablas	117

1. INTRODUCCIÓN

La infección del Dengue constituye un importante problema de salud pública a nivel nacional, en el año 2010 se reportaron 17,045 casos de Dengue, reportándose una letalidad del 29%. La prevalencia general del país fue de 118.7 x 100,000, donde se encontró que circularon los cuatro serotipos en todo el territorio guatemalteco. (1) Se ha documentado que desde el año 1994 se registraron casos de Dengue en los 22 departamentos de Guatemala (2), los departamentos con mayor número de casos reportados son de clima tropical como Escuintla; aún así no se cuenta con un perfil clínico y epidemiológico de la infección y de su gravedad en el paciente pediátrico sabiendo que esta población es la que está en mayor riesgo de Dengue grave. Según un estudio realizado en Cuba se evidencia que existen diferencias en cuanto a género en la población infantil, siendo el género femenino el más afectado. (3)

La OMS clasifica la infección del Dengue en tres clases: fiebre de Dengue sin signos de alarma, fiebre de Dengue con signos de alarma y Dengue grave. Los criterios para fiebre de Dengue sin signos de alarma son náuseas, vómitos, erupción cutánea, molestias y dolores, prueba de torniquete positiva, leucopenia, o cualquier signo de alarma. Los signos de alarma son dolor abdominal intenso o abdomen doloroso a la palpación, vómitos persistentes, acumulación clínica de líquidos, sangrado de mucosas, letargia o agitación, hepatomegalia mayor de 2 centímetros, con un aumento de hematocrito concurrente con rápida disminución de número de plaquetas. Los criterios para Dengue grave son choque, acumulación de líquidos con insuficiencia respiratoria, sangrado intenso, alteración de la conciencia, compromiso orgánico del corazón, hígado u otros órganos. (4). En los pacientes pediátricos predominan signos y síntomas inespecíficos como en la mayoría de infecciones virales propias de la infancia; en los lactantes y niños pequeños la enfermedad puede ser inespecífica o caracterizarse por fiebre entre 1 y 5 días, inflamación faríngea, rinitis, eritema faríngeo y tos ligera y diarrea o constipación. En la mayoría de los niños mayores la infección se presenta como un cuadro seudogripal constante, por ello, la infección por el virus Dengue puede pasar desapercibida. (5) Según un estudio de análisis longitudinal realizado en Nicaragua los niños más pequeños pueden experimentar diferentes signos y síntomas como tos, vómitos, diarrea, dolor abdominal, erupción cutánea, epistaxis, oliguria, trombocitopenia y hepatomegalia, además, son incapaces de comunicar sus síntomas a sus padres, proveedores de salud, o ambos. (6).

Según un estudio realizado en Colombia en el año 2004, en pacientes menores de 13 años, se encontró datos de choque en un 20 %. De los pacientes que presentaron choque, el 76 % tuvo algún tipo de complicación (24 % con miocarditis, el 48 % con otra complicación y un 4 % con sepsis). El 80 % tenían derrame pleural mayor del 30 %. Así mismo, en un estudio realizado en Santander, una región al nororiente de Colombia, predominó la complicación hepática (27 %), seguido de la neurológica (25 %). (7)

Después de una exhaustiva búsqueda de investigaciones anteriores a nivel nacional, se encontró únicamente un estudio de seroprevalencia de anticuerpos IgG antiviral Dengue en el departamento de El Progreso, en donde se evidenció que la seroprevalencia en dicho departamento fue de dos por cada mil habitantes, el grupo etario más afectado fue el sexo femenino comprendido entre 6 a 25 años; también se detectó una seroprevalencia de anticuerpos IgG en el 31.03% y los serotipos circulantes en la población fueron DEN1, DEN2 y DEN3, también se demostró que mientras más largo sea el tiempo transcurrido, mayor riesgo de seropositividad y mayor riesgo de padecer de Dengue hemorrágico.(8)

Actualmente en Guatemala no hay investigaciones disponibles que caractericen clínica y epidemiológicamente al paciente pediátrico con Dengue, a pesar de que cada año se reportan más casos de dengue a nivel nacional, como lo visto en el año 2010 donde se reportaron 17,045 casos de Dengue con y sin signos de alarma, de estos, 203 casos fueron de Dengue grave, de los cuales fallecieron 41 personas, reportándose una letalidad del 29%. La prevalencia general del país fue de 118.7 casos por 100 000, (9). El presente estudio pretende identificar ¿Cuáles son las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes pediátricos, con diagnóstico de Dengue que estuvieron ingresados en el Hospital Roosevelt, Hospital General San Juan de Dios y Hospital Infantil de Infectología y Rehabilitación durante los años de 2007 a 2011?

Con el presente estudio se generaron datos clínicos y epidemiológicos de los pacientes pediátricos que presentaron Dengue. En donde los síntomas más frecuentes fueron fiebre 97.04%, molestias y dolor 61.84% y náusea 26.32%; los signos clínicos más frecuentes fueron dolor abdominal 79.93%, sangrado de mucosas 62.17%, siendo la más frecuente epistaxis 29.28%; acumulación de líquidos 52.32%, vómitos persistentes 33.22%, hepatomegalia 19.74%, letargia 14.14%, choque 12.83%, sangrado intenso 9.54%, insuficiencia respiratoria 3.62%, compromiso orgánico 0.99%,

compromiso cardiaco 0.33%, compromiso de sistema nervioso central 2.30%, elevación de enzimas hepáticas con Transaminasa Glutámica Oxalacética 42.76% y Transaminasa Glutámico Pirúvica 17.76%; las complicaciones más frecuente fueron de tipo sanguíneo con plaquetopenia menor de 100^3 /ul 87.5% y prolongación de tiempos de coagulación 15.46%; síndrome de choque por Dengue 12.83%, Coagulación Intravascular Diseminada 1.64%; la segunda complicación más frecuente fue de tipo hepático donde se encontró hepatitis 39.80%, colecistitis 22.04%, hepatomegalia 18.75%; la complicación de tipo pulmonar se representa con derrame pleural 28.29%; las complicaciones renales con hiponatremia 17.43%, Insuficiencia Renal Aguda 8.55%, Hiperkalemia 2.96; las complicaciones cardiacas representan 0.33%; los pacientes de el género masculino representaron 55.92%, el rango de edades con mayor incidencia fue de 5 a 9 años de edad 54.9%; Guatemala fue el Departamento que obtuvo la mayor incidencia con 82.9% en donde la mayoría de consultantes son de los municipios de Guatemala, Mixco y Villa Nueva. A nivel departamental los pacientes que más ingresaron fueron de Escuintla 3.28%, pacientes, El Progreso 2.96%, Baja Verapaz 1.64%, Alta Verapaz, Jalapa, Jutiapa y Suchitepéquez cada uno con 1.31%.

2. OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

- 2.1** Caracterizar clínica y epidemiológicamente a los pacientes pediátricos con diagnóstico de Dengue que estuvieron ingresados en el Hospital Roosevelt, Hospital General San Juan de Dios y Hospital Infantil de Infectología y Rehabilitación durante los años de 2007-2011.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- 2.2** Identificar las características clínicas de los pacientes pediátricos con diagnóstico de Dengue en el Hospital Roosevelt, Hospital General San Juan de Dios y Hospital Infantil de Infectología y Rehabilitación según: síntomas, signos y complicaciones (sanguíneas, neurológicas, cardíacas, renales, hepáticas y pulmonares)
- 2.3** Identificar las características epidemiológicas de los pacientes pediátricos diagnosticados con Dengue en el Hospital Roosevelt, Hospital General San Juan de Dios y Hospital Infantil de Infectología y Rehabilitación según: edad, sexo y lugar de procedencia

3. MARCO TEÓRICO

3.1 Contextualización de área de estudio

3.1.1 Hospital General San Juan de Dios

En 1630 procedentes de México arribaron a la Muy Noble y Muy Leal Ciudad de Santiago de los Caballeros de Guatemala, Hermanos hospitalarios de la Orden San Juan de Dios, bajo la dirección del Padre Fray Carlos Cívico de la Cerda así como otros religiosos, su objetivo fue el de presentar la solicitud de administrar el hospital de la Ciudad. A la solicitud se acompañó no sólo la promesa de asistir a enfermos y la atención del hospital, si no la de cumplir con lo dispuesto por el Rey de España en 1632, de tratar con servicios médicos a los habitantes de América, como a españoles. La devastación causada por los terremotos de Santa Marta en los años 1773 y 1774 en Santiago de los Caballeros, en el valle de Panchoy la destrono de su sitio como capital, y su lugar fue cedido a la Nueva Guatemala de la Asunción, en Valle de la Hermita. El Hospital General San Juan de Dios fue puesto al servicio público en octubre de 1778, fue en el año 1981 que se trasladó el hospital a las actuales instalaciones en la 1ra. Avenida 10-50 zona 1. El Hospital General San Juan de Dios cuenta aproximadamente con 3 mil empleados.(10)

3.1.2 Hospital Roosevelt

En enero de 1942 se celebró en Rio de Janeiro la tercera reunión de los Ministros de Relaciones Exteriores de las Repúblicas Americanas. Aprobado por dicha reunión, por medio de la resolución numero 30 se creó la Agencia del Gobierno de los Estados Unidos de Norte América denominada "institutos de asuntos interamericanos", con el objetivo primordial de fomentar el bienestar general y afianzar las relaciones amistosas entre los países americanos. La construcción del Hospital Roosevelt se inició a finales del año 1944 siendo de nacionalidad guatemalteca los constructores y encargados del proyecto. En enero de 1955 se da a conocer al público, el costo total de la construcción del Hospital Roosevelt y el equipamiento que ascendió a Q. 8,282,831.33 de los cuales el gobierno de Guatemala aportó Q. 7,260,166.33. Equivalente a 87.65% del monto total, el gobierno de los Estados Unidos había aportado un millón de quetzales, lo que equivale a 12.07%; mientras que otras entidades aportaron Q22,664.00 que equivale al restante 0.28%. El 15 de diciembre de 1955 queda inaugurada oficialmente la primera sección concluida de esta

magna obra; la maternidad esa inauguración le siguió Pediatría, el 3 de julio de 1957, y así sucesivamente todas las secciones, específicamente entre 1960 y 1970. Sus últimas dos aperturas, es decir las más recientes, llegaron en 1977 con la Unidad de Cirugía Cardiovascular y el Hospital de Día el 26 de enero de 1955 del Hospital Roosevelt, en la actualidad es un Hospital de tercer nivel de referencia nacional ubicado en la calzada Roosevelt y quinta calle de la zona 11. Es uno de los grandes centros asistenciales del país junto con Hospital General San Juan de Dios.(11)

3.1.3 Hospital Infantil de Infectología y Rehabilitación

Nació en los años 70 como una necesidad para brindar seguimiento a los pacientes del departamento de traumatología y ortopedia con problemas infecciosos tales como osteomielitis aguda y crónica y artritis séptica. Funciono de esta manera hasta finales de la década de los 80, dando consulta una vez por semana. En agosto de 1989 sin una cede fija inicia el diagnostico y seguimiento de personas infectadas con VIH que se empieza a detectar esporádicamente en servicios de encamamiento general del departamento de medicina interna. Este hospital se inicio por el acuerdo gubernativo 117-86 funcionando al hospital infantil con la pediatría del Hospital Roosevelt y se integraron, 8 plazas de médicos generales del HIIR al programa de posgrado en pediatría de la USAC. Este centro asistencial es el único hospital pediátrico del estado para atender enfermedades infectocontagiosas, como la tosferina, varicela, hepatitis, tuberculosis y SIDA. El hospital Infantil de Infectología y Rehabilitación se encuentra ubicado en 9a. avenida 7-01 zona 11, Guatemala, Guatemala. (12)

3.2 Historia del Dengue en Guatemala (2)

No hay datos del Dengue antes del año 1900, aunque según los estudios de entomología y virología se pudo establecer que el mosquito estuvo presente en la República de Guatemala a partir del año de 1852 en el departamento de Escuintla.

Escuintla es el departamento donde existen especiales condiciones que favorecen al mosquito, además, en este departamento el Puerto de San José en esa época era la principal puerta marítima para el ingreso al país. El incremento fue continuo a partir de entonces; cada año fueron agregándose nuevas localidades a la lista de antecedentes del vector. El perímetro urbano de las poblaciones aumentaba y con dicho incremento la cantidad de insectos.

Se sospecha que el mosquito *Aedes Aegypti* ingresó a Guatemala por el Puerto de San José, en barco, proviniendo de los países infectados en el Caribe. En 1959 la OMS/OPS certifica que el mosquito *Aedes Aegypti* fue extirpado de la república de Guatemala. Posterior a esta fecha suceden 9 años de completa tranquilidad.

El año de 1978 es crucial debido a que se reconoce la primera epidemia de Dengue en Escuintla en el mes de agosto. Controlar esta epidemia tardó 4 meses y se atribuyó al serotipo de Dengue 1. Posterior a este brote epidémico los casos de Dengue se fueron propagando de forma progresiva hasta el año de 1987. Los nueve años de relativa tranquilidad fueron aprovechados por el mosquito mientras las condiciones de urbanidad cambiaban a raíz del terremoto de 1976.

En el año de 1985 el mosquito *Aedes Albopictus* procedente de Asia fue detectado en Guatemala, en el departamento de Izabal. Este mosquito es peridoméstico y puede transmitir el virus del Dengue aunque en menor cantidad que el *Aedes Aegypti*.

En el año 1987 se presenta el segundo brote epidémico, que afectó principalmente el departamento de Escuintla. A partir del año 1988 el Dengue permanece endémico en el país, siendo 1991 el año con más casos presentados (10,963) y Escuintla el departamento más afectado. Hay presencia importante en Zacapa, Guatemala, San Marcos y Quetzaltenango. Para el año de 1994 la incidencia fue de 2384 casos los cuales se registraron en los 22 departamentos del país, demostrándose que el mosquito *Aedes Aegypti* se encontraba diseminado en todo el país.

Para el año de 1995 se documenta la primera muerte por virus del Dengue en un niño de 1 año 6 meses de edad con encefalitis por virus del Dengue 2 (Dengue hemorrágico). Además de esto, se realiza el aislamiento viral para el serotipo del Dengue 3 en el departamento de Zacapa, convirtiendo a este año el primer año en el que los cuatro serotipos se detectan circulando en el país.

En el año 2010 se reportaron 16,215 casos de Dengue en Guatemala, según el Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social. Los departamentos más afectados fueron Guatemala (2507 casos), Escuintla (2205 casos), Jutiapa (1856 casos), Zacapa (1655 casos), Santa Rosa (1382 casos), Baja Verapaz (1062 casos), Chiquimula (1040 casos) y Suchitepéquez (872 casos).

3.3 Perfil socioeconómico del Dengue

Desde la segunda guerra mundial los cuatro tipos del virus del Dengue se han propagado progresivamente en los países tropicales, logrando un estatus pandémico y causando millones de casos de fiebre por Dengue. Esta pandemia resulta de varios incrementos en la población mundial, la migración de personas de áreas rurales a áreas urbanas, el rápido movimiento de personas por medio de los distintos tipos de transporte modernos y el fracaso en el manejo adecuado de desechos. El efecto neto ha sido la propagación del eficiente mosquito vector urbano, *Aedes Aegypti*, a todos los países tropicales. Durante este período, las infecciones por el virus del Dengue fueron la causa de un síndrome de permeabilidad vascular, agudo y severo llamado fiebre hemorrágica del Dengue o síndrome de choque por Dengue, resultando en más de cinco millones de hospitalizaciones y más de 70,000 muertes en los trópicos asiático y americano. El Dengue supone una alta carga económica en más de 100 países tropicales. (14)

El Dengue impone una significativa carga en la economía, la salud y además en el ámbito social en las poblaciones de áreas endémicas. Mundialmente, el número estimado de pérdida de años de vida ajustados por discapacidad (DALY) por Dengue en 2001 fue de 524. El número de casos informados anualmente a la OMS vario de 0,4 a 1,3 millones en las décadas de 1996 a 2005. Siendo una enfermedad infecciosa, el número de casos varía sustancialmente de un año a otro. La falta de notificación y los diagnósticos errados son los mayores obstáculos para estimar la carga total del Dengue. (4)

Mientras que el soporte intensivo puede salvar vidas, tratamientos específicos no están disponibles. Se sabe que la administración de fluidos y coloides que pueden rápidamente revertir el shock por Dengue puede salvar vidas. El control comprensivo del mosquito vector, la única medida disponible no ha sido exitosa. Hay un sinnúmero de razones económicas, técnicas, demográficas y sociales por las que el control del vector no ha sido eficiente. El control del mosquito ha sido efectivo contra la transmisión del Dengue en dos islas: Cuba y Singapur, aunque inclusive estos programas no han sido enteramente exitosos. (15)

Los datos disponibles de Asia Suroriental se derivan principalmente de los casos infantiles hospitalizados siendo también significativa la carga debida a la fiebre por Dengue sin complicaciones. En un estudio prospectivo de niños en edad escolar en el norte de Tailandia, la

carga media anual de Dengue en un período de cinco años fue de 465,3 DALY por un millón de habitantes, de la cual 44% a 73% correspondió a casos de Dengue no hospitalizados.

Se realizaron estudios sobre el costo del Dengue en ocho países durante los años de 2005-2006 cinco de los cuales se encuentran en América, estos son Brasil, El Salvador, Guatemala, Panamá y Venezuela, y tres en Asia, siendo estos: Camboya, Malasia y Tailandia. Como también fueron afectados otros miembros de la familia que ayudaban a cuidar al paciente con Dengue, un episodio promedio representó 14,8 días perdidos para los pacientes ambulatorios y 18,9 días para los hospitalizados. El costo promedio total de un caso ambulatorio no fatal fue de US\$ 1.491. En promedio, un caso hospitalizado cuesta tres veces más que un caso ambulatorio. Sumando los pacientes ambulatorios y hospitalizados y contabilizando el riesgo de muerte, el costo total de un caso de Dengue es de US\$ 828. Al sumar esta cifra con el costo promedio anual de los casos de Dengue oficialmente reportados de los ocho países estudiados en el período 2001-2005 (532.000 casos), se obtiene un costo de US\$ 440 millones para el Dengue oficialmente notificado. Este estimativo es muy conservador e ignora no solamente la falta de notificación de los casos, sino también, los costos sustanciales asociados con los programas de vigilancia y control de los vectores del Dengue. Este estudio demostró que un episodio de Dengue tratado impone costos sustanciales tanto en el sector de la salud como en la economía global. Si una vacuna pudiera prevenir gran parte de esta carga, las ganancias económicas serían significativas.

Según las investigaciones ya mencionadas los niños están en mayor riesgo de Dengue grave. Se requiere cuidado intensivo para los pacientes gravemente enfermos, esto incluye líquidos intravenosos, transfusión de sangre o plasma y medicamentos. El Dengue afecta a todos los niveles de la sociedad, pero la carga podría ser mayor entre las poblaciones más pobres que crecen en comunidades con suministro inadecuado de agua y falta de buenas infraestructuras para desechos sólidos y donde las condiciones son más favorables para la multiplicación del vector principal *Aedes Aegypti*. (4)

3.4 Virus del Dengue

3.4.1 Virus del Dengue, su estructura y ciclo de replicación

La estructura del virus del Dengue es relativamente simple. Los viriones son partículas esféricas de 40-50 nm de diámetro, que contiene tres proteínas estructurales: la

nucleocápside o proteína C (C, 12-14 kDa), la proteína M (PRM, un niño de 8 kDa proteína de la membrana no glicosilada), y la glicoproteína E (E; 51-59 kDa), que es envolvente y la principal proteína presente como un homodímero. El genoma del virus del Dengue es de una sola hebra de ARN de sentido positivo que se encuentra envuelto en cápside por la proteína C en una estructura icosaédrica.

El ARN genómico presenta un único marco abierto de lectura largo que codifica las tres proteínas estructurales (C, prM y E) y siete proteínas no estructurales (NS1-5), lo que se traduce como una única poliproteína, que se escinde por proteasas de origen viral y anfitrión. Fuera del marco abierto de lectura, están los 5' y 3' UTRs, que tienen una estructura secundaria y son cruciales en la iniciación y regulación de la traducción, reproducción. (16)

El análisis estructural de los viriones maduros del virus del Dengue reveló que el virus posee una organización y una envolvente icosaédrica esférica alrededor de una nucleocápside central. En viriones maduros, E esta organizado como 90 homodímeros orientados de cabeza a cola, que se encuentran en grupos casi paralelos entre sí y con la superficie viral, formando una suave "espiga" de configuración. Como resultado, los viriones del virus del Dengue carecen de un verdadero T=3 simétrico, lo que significa que en los tres monómeros E está presente cada unidad icosaédrica asimétrica y que estas existen entre tres ambientes químicamente distintos, y por lo tanto, pueden desempeñar un papel distinto en diferentes etapas de la infección. (17)

El primer paso en el proceso de infección viral es la unión a un receptor de superficie celular. Este paso está mediado por la proteína S, identificada como una proteína de fijación viral para el virus del Dengue, lo que conduce a la penetración del virus en la célula huésped. La proteína M también parece tener un papel esencial en el control de la actividad de fusión de la proteína E y es necesaria para el correcto plegamiento de la proteína E porque actúa como una proteína chaperona. A continuación de la entrada y la fusión del ARN; la traducción del ARN genómico en una poliproteína es el primer evento del virus del Dengue en las células infectadas. Un pequeño polipéptido se sintetiza como ARN-ribosomal, complejos de proteínas nacientes y la traducción y el procesamiento de la poliproteína viral continúa en asociación con el retículo endoplasmático.

EL procesamiento de la poliproteína se realiza por proteasas celulares y virales. La escisión en la NS1-NS2A se produce poco después de la síntesis de una gran cantidad aún desconocida de proteasa del retículo endoplasmático, mientras que las divisiones en el C-PRM, uniones PRM-E, E-NS1 y NS4A NS4B-se llevan a cabo por un residente de señal de la peptidasa en el retículo endoplasmático de la célula huésped, y las divisiones en las uniones de NS2A-NS2B, NS2B-NS3, NS3-NS4A y NS4B-NS5 son realizadas por la proteasa de serina viral, NS3.

Las proteínas NS están involucradas en diferentes funciones del ciclo de replicación. La glicoproteína NS1 (42-50 kDa) está presente en la superficie celular. Su localización con ARN, junto con otras evidencias, sugiere que la proteína NS1 intracelular juega un papel en la replicación de ARN viral. Las proteínas NS2A, NS2B, y NS4A NS4B son pequeñas proteínas hidrófobas que están asociadas con las membranas. En particular, se asocia NS2B con la proteasa NS3 para formar una proteasa de serina que activa el complejo. La poliproteína NS3 está implicada en el procesamiento y la replicación del ARN. La proteína NS3 (69 kDa) es una proteína multifuncional con un N-terminal de la proteasa de dominio (NS3pro), una ARN trifosfatasa, una helicasa de ARN y una RNA estimuladora de NTPasa con dominio en la región C-terminal. La proteasa y NTPasa comparten funciones enzimáticas en una región de superposición entre los residuos 160 y 180 de la proteína NS3. El NTP / helicasa puede separar las hebras del plantilla del ARN naciente. La proteasa NS3 viral es absolutamente esencial (junto con el codificador cofactor vírico NS2B) para la replicación viral. Además de las fisuras en las uniones de proteínas en la poliproteína descrita anteriormente, la serina proteasa viral es también responsable de las divisiones internas en la NS3 C, NS2A, y las proteínas NS4A. (16)

El análisis estructural de los viriones inmaduros reveló que un único virión contiene 160 heterodímeros prM/E que se proyectan verticalmente hacia el exterior de la superficie viral como 60 picos trimétricos. Las partículas inmaduras formadas en el retículo endoplásmico maduran conforme viajan a través de la vía secretora. El pH ligeramente ácido (5.8 a 6.0) de la red trans-Golgi desencadena la disociación de los heterodímeros prM/E, lo que conduce a la formación de 90 dímeros que se encuentran planos en la superficie de la partícula, con el péptido prM limitando la fusión de la proteína E. Esta

reorganización estructural global de las glicoproteínas permite a la endoproteasa furina escindir a prM. La escisión de furina ocurre en Arg-X-(lys/arg) (donde X es cualquier aminoácido) secuencia de reconocimiento y conduce a la generación asociada de la membrana y de péptidos M"pr." Un estudio reciente mostró que el péptido Pr continúa asociado al virión hasta que el virus es secretado al medio extracelular. Se cree que tanto la proteína prM así como el péptido actúan como chaperones estabilizantes de la proteína E durante el tránsito de la vía secretora, previniendo así cambios prematuros de conformación de la proteína E que podrían conducir a fusión de la membrana. Tras la disociación del péptido pr, los viriones maduros, que son formados, son capaces de infectar nuevas células. (17)

Después del procesamiento de las proteínas virales, la mayoría de las proteínas SN se asocian con la 3' UTR del ARN viral para formar un complejo de replicación para la síntesis de ARN. La asociación de la proteína C con RNA genómico en la cara citosólica de la membrana del Retículo endoplasmático es el paso inicial del ensamblaje del virión. Las partículas son transportadas a través de la vía secretora a la superficie celular para su liberación.(16)

Las partículas atraviesan un estadio infeccioso (virión) y un estadio no infectivo de replicación intracelular (fase de eclipse). A pesar de tener un genoma pequeño, de -12 000 bases, son capaces de infectar y replicarse en dos sistemas filogenéticamente distantes, en vectores invertebrados y huéspedes vertebrados. (18)

Se han identificado distintos genotipos o linajes dentro de cada serotipo, lo que destaca la extensa variabilidad genética de los serotipos del Dengue. La selección parece ser un tema dominante en la evolución del virus del Dengue pero de manera tal que solamente se mantienen los virus que son adecuados tanto para seres humanos como para los vectores, entre ellos los genotipos asiáticos de DEN-2 y DEN-3 se asocian con frecuencia a infecciones concomitantes graves, también se ha descrito diversidad viral en un mismo huésped en casos humanos. (4)

3.4.2 Interacción de receptores y de la entrada del virus

Durante la infección natural, las células del linaje fagocítico mononuclear, monocitos (MO), macrófagos (MQ) y células dendríticas (CD)], incluyendo las residentes de la piel y

las células de Langerhans, son blancos principales para infección de virus del Dengue. En insectos, el virus del Dengue fue encontrado inicialmente en el intestino, desde donde se propaga y se replica en muchos compartimentos corporales y órganos. La amplia gama de células permisivas del virus del Dengue indica que el virus debe unirse a una superficie celular, o explotar múltiples receptores para mediar la infección. Durante la última década, varios receptores candidatos y/o factores de unión han sido identificados, lo que sugiere que el virus es capaz de utilizar múltiples moléculas para penetrar en la célula. En células de mosquito el virus del Dengue ha mostrado interactuar con la proteína de choque térmico 70 (Hsp 70), R80, R67, y la proteína 45-kDa heparan-sulfato, Hsp90, CD14, GRP78/BiP, y el receptor de alta afinidad a laminina 37/67-kDa han sido identificados como receptores en células de mamíferos. Receptores C de lectina (CLR) están involucrados en la interacción de partículas del virus con células mieloides humanas. Estos incluyen la molécula DC-específica de adhesión intracelular 3 (ICAM-3)-apropiación de los receptores nonintegrin (DC-SIGN, CD209), receptores de manosa (MR) y lectina tipo-C de la familia de dominio 5, miembro A (CLEC5, MDL-1). (17)

El virus del Dengue, así como otros flavivirus, utiliza endocitosis mediada por clatrina para la penetración celular. Utilizando el método de rastreo de una única partícula se ha revelado que la cepa DENV 2 de partículas S1 aterriza en la superficie celular y migra de manera difusa hacia el pozo preexistente recubierto de clatrina. Esto sugiere que las partículas del virus del Dengue se mueven en la superficie celular pasando por encima de diferentes receptores, o migran como complejos de receptor-virus. Tras la internalización, las partículas son entregadas a endosomas positivos para Rab5, los cuales maduran a endosomas positivos para Rab7, lugar principal para la fusión de la membrana. Un informe reciente también demostró que, dependiendo del serotipo y/o la célula diana utilizada, el virus del Dengue es capaz de utilizar una vía alterna de internalización, independiente de clatrina, caveolas y lípidos. El organelo subcelular donde se produce la fusión de membranas es más probablemente dependiente de las propiedades del pH de la membrana del virus y por lo tanto puede variar entre cepas individuales de virus.

Se postula que el pH ácido en los endosomas desencadena la disociación de homodímeros E, lo que conduce a la proyección exterior del dominio II y a la exposición de péptidos de fusión hidrofóbico que enfoca en la membrana. Posteriormente, los residuos hidrofóbicos

en el bucle de fusión se insertan en la cara externa de la membrana blanco, desencadenando el ensamblaje de trímeros E. A continuación se asume que el dominio III se desplaza y se pliega hacia atrás hacia el péptido de fusión en una conformación similar a una horquilla. Este mecanismo de plegarse hacia atrás fuerza la membrana blanco y la membrana viral a doblarse una hacia la otra y eventualmente estas se fusionan, liberando la nucleocápside al citosol de la célula. (17)

3.5 Infección del Dengue

La descripción original del Dengue y sus manifestaciones estaban inicialmente confinadas a los niños en el sudeste Asiático. A medida que el Dengue fue entrando a nuevas áreas geográficas y a grupos de edad mayores, las manifestaciones clínicas parecen estar cambiando. Se han admitido más pacientes con fiebre hemorrágica por Dengue causada por los virus DEN I y DEN II en los hospitales en comparación con la fiebre hemorrágica por Dengue causada por los virus DEN III y DEN IV. Más pacientes están teniendo fiebre en el momento del choque en comparación con los pacientes sin fiebre en el momento del choque. Un estudio realizado en 11 países y presentado en el segundo congreso internacional de Dengue y fiebre amarilla en Cuba en el año 2004 demostró que cuatro de cada cinco clínicos tuvieron dificultades en aplicar la definición actual de caso propuesta por la OMS (Organización Mundial de la Salud). Los principales problemas identificados fueron la rigidez de las definiciones, la baja sensibilidad y la presunción de algunos médicos que la fiebre por Dengue es sinónimo de enfermedad leve. (14)

El Dengue es una enfermedad sistémica dinámica que presenta un amplio espectro clínico que incluye manifestaciones clínicas graves y no graves. Después del periodo de incubación la enfermedad comienza abruptamente y la siguen tres fases de evolución:

- a) Febril,
- b) Crítica,
- c) Convalecencia.

3.5.1 Fase febril

Los pacientes desarrollan fiebre alta de forma abrupta. Esta fase dura de dos a siete días y a menudo esta acompañada de rubor facial, eritema de la piel, dolor corporal

generalizado, mialgias, artralgias y cefalea. Algunos pacientes pueden tener dolor de garganta, faringe inyectada e inyección conjuntival. En esta fase también son comunes la anorexia, la náusea y el vómito.

En la primera fase febril temprana es difícil distinguir clínicamente el Dengue de otras enfermedades febriles. Si la prueba del torniquete resulta positiva en esta fase aumenta la probabilidad de que sea Dengue; el seguimiento de los casos para detectar los signos de alerta y otros parámetros clínicos son cruciales para reconocer la evolución hacia la fase crítica.

La Organización Panamericana de la Salud (OPS) ha publicado guías de diagnóstico y manejo de la infección de Dengue. Una de las características utilizadas en la definición de un caso clínico de fiebre hemorrágica por Dengue es el signo de torniquete positivo. Para esto, las guías de la OPS estipulan que la banda de presión arterial debe ser inflada en la parte superior del brazo en un punto medio entre la presión sistólica y diastólica por 5 min, y el número resultante de petequias en 2.5 cm cuadrados en el lado palmar del antebrazo distal a la fosa antecubital deben ser contadas. El signo es considerado positivo cuando 20 o más petequias son observadas en los 2.5 cm cuadrados. Esta evaluación refleja fragilidad capilar y trombocitopenia. (19)

Se pueden observar manifestaciones hemorrágicas leves como petequias y sangrado de mucosas, sangrado vaginal masivo en mujeres de edad fértil y sangrado gastrointestinal, aunque éstos últimos son poco frecuentes. El hígado a menudo está aumentado de tamaño y blando después de algunos días de fiebre. La anomalía más temprana en el cuadro hemático es una reducción progresiva en el número total de glóbulos blancos. (4)

3.5.2 Fase crítica

Alrededor del momento de la disminución de la fiebre, cuando la temperatura cae a 38° C o menos y permanece por debajo de este valor, en los días 3 a 7 de la enfermedad, se puede notar un aumento de la permeabilidad capilar junto a un incremento del valor del hematocrito. Esto marca el inicio de la fase crítica. El período de extravasación de plasma dura generalmente entre 24 y 38 horas.

La leucopenia progresiva seguida de una rápida disminución del número de plaquetas precede usualmente a la extravasación de plasma. En este momento, los pacientes que no presentan aumento de la permeabilidad capilar mejoran, mientras que los que tienen un aumento pueden empeorar como resultado de la pérdida del volumen plasmático. El grado de extravasación varía.

El derrame pleural y la ascitis se pueden detectar clínicamente dependiendo del grado de extravasación de plasma y del volumen de reemplazo de líquidos. Por lo tanto la placa de tórax y el ultrasonograma abdominal son herramientas útiles para el diagnóstico. Un aumento superior al valor de referencia del hematocrito a menudo refleja la gravedad de la extravasación de plasma.

El choque se presenta cuando hay una pérdida crítica del volumen plasmático debida a la extravasación. A menudo está precedido por signos de alerta. La temperatura corporal puede estar por debajo de lo normal cuando ocurre el choque. En un choque prolongado, la hipoperfusión que se presenta resulta en deterioro orgánico progresivo, acidosis metabólica, y coagulación intravascular diseminada. Esto lleva a una hemorragia seria que hace que el hematocrito disminuya en el choque grave. En lugar de la leucopenia que se observa generalmente durante esta fase del dengue, el número total de glóbulos blancos puede aumentar en pacientes con sangrado grave. Además también se puede desarrollar deterioro orgánico importante, con hepatitis, encefalitis o miocarditis y también sangrado grave, sin extravasación plasmática evidente o choque. (4)

Se ha especulado que la permeabilidad vascular en el Dengue es el resultado del daño causado por la infección a las células endoteliales. Estudios patológicos han detectado antígenos para el Dengue en células endoteliales y por medio del sondeo de ARN (ácido ribonucleico) se ha hecho posible concluir que el daño al tejido endotelial es el resultado del depósito de complejos de anticuerpos del virus in vivo y no de la infección celular. Se ha asumido frecuentemente que en los casos de fiebre de Dengue hemorrágica, una cascada de citoquinas que acompaña la respuesta de las células T a dicha infección causa la fuga de pequeñas proteínas a través de la membrana endotelial. Ahora es sabido que los glucosaminoglucanos aniónicos que son arrancados de las células endoteliales, entran en el torrente sanguíneo y pasan por los riñones donde son detectados en cantidades aumentadas en la orina de pacientes con Dengue. (15)

Los pacientes que mejoran después de la caída de temperatura tienen Dengue no grave. Algunos pacientes progresan a la fase crítica de extravasación de plasma sin que haya disminución de la temperatura y en estos pacientes, se deben utilizar los cambios en el cuadro hemático completo para determinar la aparición de la fase crítica y la extravasación del plasma.

Los pacientes que empeoran, presentan signos de alerta; estos casos se recuperan con rehidratación venosa temprana. (4)

3.5.3 Fase de convalecencia

Si el paciente sobrevive a la fase crítica de 24 a 48 horas, en las siguientes 48 a 72 horas tiene lugar una reabsorción gradual de los líquidos del compartimento extravascular. Mejora el bienestar general, regresa el apetito, disminuyen los síntomas gastrointestinales, se estabiliza el estado hemodinámico, y se presenta diuresis. Algunos pacientes pueden tener una erupción parecida a “islas blancas en un mar rojo,” prurito generalizado, bradicardia, y cambios en el electrocardiograma.

El hematocrito se estabiliza o puede ser menor debido al efecto de dilución de los líquidos reabsorbidos. El conteo de leucocitos comienza a subir después de la disminución de la fiebre aunque la recuperación del número de plaquetas es posterior al del número de leucocitos.

La insuficiencia respiratoria producida por el derrame pleural masivo y la ascitis pueden ocurrir en cualquier momento si se administran líquidos intravenosos en exceso. Durante la fase crítica y la fase de convalecencia el reemplazo excesivo de líquidos se relaciona con edema pulmonar e insuficiencia cardíaca congestiva. (4)

No todos los seres humanos están en igual riesgo de padecer la infección por el virus del Dengue. La distribución de distintas proteínas de Antígeno Leucocítico Humano (HLA) en la superficie de linfocitos T se correlaciona con susceptibilidad incrementada y también resistencia incrementada. Además, un poderoso gene de resistencia se encuentra en personas de raza negra, resultando en el enigma de las infecciones por Dengue generalizadas circulantes en África con poca sintomatología acompañante. De manera importante, la susceptibilidad a la permeabilidad vascular durante una infección por

Dengue se relaciona con la edad y es paralelo a la fragilidad capilar que es alta en los infantes. La severidad de la infección fue estudiada durante la epidemia de fiebre hemorrágica por Dengue en el año de 1981 en Cuba, donde todas las personas de cada grupo étnico comprendidas entre las edades de 2 a 50 años estaban infectadas con Dengue 1 en los años de 1977-1979 y luego con dengue 2 en 1981. La susceptibilidad cayó rápidamente de forma que los adolescentes y adultos jóvenes eran altamente resistentes a la fiebre hemorrágica por Dengue. (15)

3.6 Dengue grave

El Dengue grave se define por una o más de las siguientes condiciones:

- Extravasación de plasma que puede producir choque por Dengue o acumulación de líquidos, con insuficiencia respiratoria, sin ella, o ambas;
- Sangrado grave, deterioro de órganos grave o ambos.

A medida que progresa la permeabilidad vascular del Dengue, la hipovolemia empeora y termina en choque. Generalmente tiene lugar cuando baja la fiebre, usualmente en el día cuatro o cinco de la enfermedad, precedido por los signos de alerta. En la etapa inicial del choque, el mecanismo de compensación que mantiene normal la presión sistólica también produce taquicardia y vasoconstricción periférica con reducción de la perfusión de la piel, lo que termina con extremidades frías y llenado capilar lento. De forma única, el valor de la presión diastólica se acerca al de la presión sistólica y la presión de pulso disminuye a medida que aumenta la resistencia vascular periférica. Los pacientes con choque por Dengue permanecen conscientes y lúcidos. El médico sin experiencia puede obtener una presión sistólica normal y mal interpretar el estado crítico del paciente. Finalmente hay una descompensación y las dos presiones desaparecen abruptamente. El choque hipotenso prolongado y la hipoxia pueden conducir a la falla multiorgánica y a un curso clínico extremadamente difícil.

Se considera que el paciente está en choque si la presión de pulso, es decir, la diferencia entre la presión sistólica y diastólica es igual o menor de 20 mmHg en niños o si la persona presenta signos de mala perfusión capilar como extremidades frías, llenado capilar lento o pulso acelerado.

Los pacientes con Dengue grave pueden presentar alteraciones de coagulación, pero no son suficientes para causar sangrado masivo. Cuando ocurre un sangrado masivo se asocia con el choque profundo puesto que, junto con la trombocitopenia, la hipoxia, y la acidosis, pueden conducir a falla multiorgánica y a una avanzada coagulación intravascular diseminada. Se puede presentar sangrado masivo sin choque prolongado en los casos en los que se ha ingerido aspirina, ibuprofeno o corticosteroides.

Puede haber manifestaciones inusuales, incluyendo insuficiencia hepática aguda y encefalopatía, aún en ausencia de extravasación de plasma o de choque. La cardiomiopatía y encefalitis también se han reportado en algunos casos de Dengue. Sin embargo, la mayoría de muertes por Dengue se presenta en pacientes con choque profundo en especial si se ha complicado por sobrecarga de líquidos. (4)

Se debe considerar la posibilidad de Dengue grave si el paciente es de un área de riesgo de Dengue y presenta fiebre de dos a siete días de evolución además de cualquiera de las siguientes características:

- a. Evidencia de extravasación de plasma
 - Hematocrito elevado o aumento progresivo del mismo
 - Derrame pleural o ascitis
 - Compromiso circulatorio o choque (taquicardia, extremidades frías, llenado capilar mayor de 3 segundos, pulso débil o indetectable, reducción de la presión de pulso o presión arterial no registrable)
- b. Sangrado significativo
- c. Nivel alterado de conciencia (letargo o agitación, coma, convulsiones)
- d. Compromiso gastrointestinal importante (vómito persistente, dolor abdominal intenso o creciente, ictericia)
- e. Deterioro orgánico serio (insuficiencia hepática aguda, insuficiencia renal aguda, encefalopatía o encefalitis, cardiomiopatía)(4)

La fiebre hemorrágica por Dengue se clasifica en cuatro grados de severidad. La única manifestación hemorrágica en el grado I es una prueba de torniquete positiva. En el grado II, sangrado espontáneo, usualmente en la piel, nariz u órganos internos, está presente. Hipotensión para la edad, presión del pulso estrecha menor de 20 mmHg, inquietud y pulso

rápido y débil constituyen el grado III. Se considera como grado IV el choque profundo con presión arterial indetectable. Los grados III y IV constituyen el Síndrome de choque por Dengue. (14)

La fiebre hemorrágica del Dengue y síndrome de choque por Dengue es un tipo único de inmunopatología que es el resultado de infecciones por Dengue que ocurren en individuos que tienen anticuerpos contra Dengue circulantes ya sea de una infección distinta y más temprana o adquiridos pasivamente a través de la placenta. La mejor explicación para las infecciones severas y fatales producidas por el virus del Dengue es un proceso llamado amplificación dependiente de anticuerpos de la infección del Dengue (ADE). Este fenómeno depende del hecho que en los seres humanos, los virus de Dengue infectan células del linaje fagocítico mononuclear. Anticuerpos IgG no neutralizantes de Dengue, provenientes de complejos infecciosos inmunes que se adhieren a receptores Fc en monocitos y macrófagos, causan un marcado incremento en la infección. En humanos, la amplificación de la viremia predice correctamente la severidad de la infección subsecuente. Muchos estudios de cohorte prospectivos y seroepidemiológicos en localidades isleñas han demostrado que la fiebre hemorrágica del Dengue y el síndrome de choque por Dengue ocurre casi siempre durante una segunda infección pero no en una tercera o cuarta. (15)

La fiebre hemorrágica del dengue y el síndrome de choque por Dengue ocurre en pacientes de menos de un año de edad, un grupo etario frecuentemente pasado por alto. Estos pacientes son más difíciles de manejar, resultando en mayores índices de fatalidad en niños. Este grupo de pacientes es crucial para el entendimiento de los mecanismos inmunológicos subyacentes a la permeabilidad vascular, debido a que las células T de respuesta primaria en infantes elimina las células infectadas con Dengue y genera niveles elevados de IL – 2, Interferón gamma y Factor de Necrosis Tumoral. Estas y otras citoquinas pueden dañar las células endoteliales y las plaquetas contribuyendo a la trombocitopenia y la permeabilidad capilar. (15)

La fiebre hemorrágica por Dengue se ha incrementado tanto en Asia como en los países occidentales, amenazando a dos tercios de los países de todo el mundo y mostrando una mortalidad más elevada como resultado de hemorragia interna o síndrome de choque por Dengue irreversible. Algunos estudios han demostrado que la fiebre hemorrágica por Dengue ocurre más frecuentemente en brotes subsecuentes de DEN-1 seguido por infecciones por

DEN-2, Debido a que la presencia de anticuerpos anti-DEN provenientes de la primera infección pueden aumentar la infección secundaria por Dengue, un proceso conocido como amplificación dependiente de anticuerpos. (20)

Dos mecanismos han sido propuestos para explicar la fiebre hemorrágica por Dengue y el síndrome de choque por Dengue: Virulencia viral y amplificación inmunitaria. Estudios moleculares han revelado que virus del DEN-2 perteneciente a dos distintos grupos fenotípicos han sido aislados tanto de pacientes con fiebre del Dengue como de pacientes con fiebre hemorrágica por Dengue, sugiriendo esto que la patogénesis de la fiebre hemorrágica por dengue puede que no esté relacionada a cepas mutantes en particular del virus del DEN-2. El otro mecanismo podría estar relacionado a la amplificación dependiente de anticuerpos en donde la presencia de anticuerpos anti-DEN sub - neutralizados pueden causar sinergia cruzada de infecciones secundarias. Guzmán reportó que la infección secundaria del Dengue es un factor significativo en más del 97% de los casos severos de fiebre hemorrágica del Dengue. El mecanismo inmune que contribuye a la fiebre hemorrágica del Dengue en la infección secundaria se ha relacionado con alteraciones en la producción de citoquinas, especialmente la producción aumentada de interleucina-10 (IL-10). Otro estudio reveló que la reacción alterada de Th1 y Th2, asociada a expresión elevada de IL-10 pero disminuida de Interferón – g (IFN-g) fue encontrada en pacientes con fiebre hemorrágica del Dengue. (20)

Proteínas de las vías KEGG (Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes) mostraron una sobrerrepresentación de una sola vía, "la cascada de coagulación y complemento" y estas correspondieron a las proteínas del Plasminógeno (PLG) y el factor VIII. La unión y la alteración de las propiedades del plasminógeno y el factor VIII pueden ser la base molecular para vincular la relación clínica y patológica entre la infección por Dengue y anormalidades hemostáticas tales como la permeabilidad vascular, trombocitopenia y hemorragia. Varios informes han demostrado que la superficie celular del receptor de plasminógeno fijado o no fijado a su receptor soluble, son más fácilmente activados de plasmina a plasminógeno libre. Así, es posible que en viremia elevada, la disponibilidad de plasminógeno libre para unión a la superficie celular sea disminuida, resultando en baja regulación de la activación de proteasas que degradan la matriz celular unida a plasmina. Si la asociación con el factor VIII demuestra ser inhibitoria, entonces hay un efecto combinado de la conversión de plasmina y una "deficiencia" del factor VIII y esto puede representar un golpe de doble negativa, y así podría

ser al menos parcialmente responsable del desequilibrio hemostático en las infecciones del Dengue. Recientemente quedó claro que las partículas virales de Dengue tienen interacciones íntimas con las plaquetas, no solo asociadas a la superficie celular, si no también usando este tipo de célula como anfitriones de replicación transitorias. Este es un punto crítico, debido a que el montaje de la superficie de la plaqueta (factor VIII) y la conversión a plasminógeno pueden llegar a ser desregulado debido a la unión viral. Sumado a este escenario se ha propuesto que el grado de desequilibrio hemostático en la fiebre del Dengue también está altamente influenciado por el sistema del complemento. (15)

3.7 Huésped

En la infección natural, el virus es inoculado por el mosquito vector en el espacio subcutáneo o intradérmico. La replicación del virus se produce inicialmente en el sitio de inoculación, en células del sistema retículo endotelial así como en fibroblastos. La replicación subsiguiente se realiza en los ganglios linfáticos regionales, desde donde el virus se disemina, de manera tal que la viremia es habitual y precede al inicio de los síntomas en los 3-5 días siguientes. Durante la fiebre por Dengue o Dengue hemorrágico generalmente no se detecta viremia y se encuentran niveles elevados de anticuerpos. (18)

Después de un período de incubación de 4 a 10 días, la infección causada por cualquiera de los cuatro serotipos del virus puede producir una gran variedad de alteraciones, aunque la mayoría de las infecciones son asintomáticas o subclínicas. Se piensa que la infección primaria induce inmunidad protectora de por vida contra el serotipo causante de la infección. Las personas que sufren una infección están protegidas contra la enfermedad clínica por un serotipo diferente en los siguientes dos a tres meses de la infección primaria, pero no tienen inmunidad protectora cruzada a largo plazo. (4)

Los factores individuales de riesgo determinan la gravedad de la enfermedad e incluyen infección secundaria, edad, raza y posibles enfermedades crónicas como asma bronquial, anemia de células falciformes y diabetes mellitus. Los niños pequeños en particular pueden tener menor capacidad que los adultos para compensar la extravasación de plasma capilar y por consiguiente están en mayor riesgo de choque por Dengue.

Se sabe que los bebés nacidos de madres inmunes al Dengue están en riesgo de desarrollar Dengue más grave durante una infección primaria. Esto sugiere que los anticuerpos juegan un

papel importante en el control del resultado de una infección. Se cree que los anticuerpos dirigen específicamente a las partículas de virus hacia las células que llevan receptores-Fc (FcR), como son los monocitos, macrófagos y células dendríticas que son como los blancos naturales para el virus y por lo mismo son permisivas para la infección de virus del Dengue. Esto conduce a una infección más grave de estas células y por lo tanto a altas cargas virales, lo que resulta en la activación extensa de células T en el proceso temprano de infección. Como consecuencia, grandes cantidades de citoquinas y mediadores químicos son liberados, lo que puede conducir a daños en las células endoteliales y la subsiguiente pérdida de plasma. (17)

En el Dengue, la amplificación dependiente de anticuerpos se ha considerado hipotéticamente como un mecanismo para explicar el Dengue grave en el curso de una infección secundaria y en lactantes con infecciones primarias. En este caso, los anticuerpos reactivos cruzados, no neutralizadores, que se aumentan durante una infección primaria o que se adquieren pasivamente en el nacimiento, se adhieren a los epítomos en la superficie de un virus infeccioso heterólogo y facilitan su entrada a las células portadoras de receptor FC. Se espera que el aumento en el número de células infectadas resulte en una mayor carga viral y la inducción de una sólida respuesta inmunitaria del huésped, que incluye citosinas y mediadores inflamatorios, algunos de los cuales pueden contribuir a la extravasación de plasma. Durante una infección secundaria las células T de memoria de reacción cruzada también se activan rápidamente, proliferan, expresan citosinas y mueren por apoptosis en una manera que generalmente se correlaciona con la gravedad general de la enfermedad. Los factores determinantes genéticos del huésped podrían influir en el resultado clínico de la infección, aunque la mayoría de los estudios no han podido abordar adecuadamente este asunto. Los estudios en la región americana han demostrado que las tasas de Dengue grave son más bajas en individuos de ancestros africanos que en los que provienen de otros grupos étnicos. (4)

Durante la fase aguda de la enfermedad, el virus está presente en la sangre y su liberación a este compartimiento, generalmente, coincide con el descenso de la fiebre. Se considera que las respuestas inmunitarias humorales y celulares contribuyen a la liberación del virus mediante la generación de anticuerpos neutralizadores y la activación de los linfocitos T CD4+ y CD8+. Además la defensa innata del huésped puede limitar la infección causada por el virus. Después de la infección, los anticuerpos de reacción específica para el serotipo y los de reacción cruzada, y las células T CD4+ y CD8+, pueden detectarse y medirse durante años. (4)

Los mecanismos patogénicos que se han asociado a las diferentes manifestaciones del Dengue incluyen: efectos virales directos en donde la inducción de la producción de citoquinas (TNF – alfa, IL-1beta) por monocitos que producen derrame capilar y choque; supresión de la hematopoyesis que resultaría en trombocitopenia y hemorragia; inducción de la producción del inhibidor – activador del plasminógeno, que resulta en hemorragia; daño hepatocítico demostrable por las transaminasas elevadas y la necrosis hepática. La respuesta del huésped a la infección con producción de citoquinas (IFN-alfa, IL-2, TNF-beta) por linfocitos T específicos activados, lisis de monocitos infectados por linfocitos T y células NK, con inducción de la liberación de citoquinas que producirían choque y derrame capilar; reactividad cruzada de los anticuerpos anti-Dengue con el plasminógeno que resultaría en hemorragia y formación de complejos inmunes y activación del complemento, que producirían trombocitopenia, hemorragia, derrame capilar y choque.(18)

El Dengue grave esta caracterizado por extravasación de plasma, hemoconcentración y alteraciones en la homeostasis. Los mecanismos que conducen a la enfermedad grave no están bien definidos, pero la respuesta inmunitaria, los antecedentes genéticos del individuo y las características del virus pueden contribuir al Dengue grave.

La activación de las células endoteliales pondría mediar la extravasación de plasma. Se cree que la asociación de esta última es mayor con los efectos funcionales que con los destructivos en las células endoteliales. La activación de los monocitos infectados y las células T, el sistema del complemento y la producción de mediadores, monocinas, citosinas y receptores solubles, también pueden estar involucrados en la disfunción de las células endoteliales.

La trombocitopenia puede estar asociada con alteraciones en la megacariocitopoyesis causada por la infección de las células hematopoyéticas humanas y con el deterioro del crecimiento de células progenitoras, lo que resulta en disfunción plaquetaria y mayor destrucción o consumo (secuestro o consumo periférico). La hemorragia puede ser consecuencia de la trombocitopenia y la disfunción plaquetaria asociada o de la coagulación intravascular diseminada. En resumen, ocurre un desequilibrio transitorio y reversible de los mediadores, citosinas y quimiocinas durante el Dengue grave, impulsado probablemente por una elevada carga viral temprana, lo que conduce a disfunción de las células endoteliales vasculares, trastorno del sistema de hemocoagulación y luego a extravasación de plasma, choque y sangrado.(4)

3.8 Infección de Dengue en paciente Pediátrico

Las infecciones de Dengue viral, causada por cualquiera de los cuatro serotipos del Dengue (DEN 1-4), son entre las principales causas de hospitalización y muerte entre los niños en países tropicales. La tasa de mortalidad del Dengue hemorrágico (DH) en la mayoría de países es de aproximadamente 5%; casos más fatales están entre los paciente pediátricos (21). Los niños más pequeños pueden experimentar diferentes signos y síntomas como tos, vómitos, dolor abdominal, erupción cutánea, epistaxis, oliguria, trombocitopenia y hepatomegalia en comparación con los adultos, además, son incapaces de comunicar sus síntomas a sus padres, proveedores de salud, o ambos. (6).

Las características clínicas de la fiebre del Dengue dependen a menudo de la edad del paciente. Los lactantes y preescolares pueden sufrir una enfermedad febril indiferenciada con erupción máculo-papular. Los niños mayores pueden tener una enfermedad febril leve, o bien la clásica enfermedad incapacitante de inicio abrupto, fiebre alta, cefalea intensa, dolor retroorbital, dolores musculares y articulares y erupción cutánea. Las hemorragias de la piel (con prueba de torniquete positiva, petequias o ambas) no son raras. Es frecuente la leucopenia y en ocasiones se observa trombocitopenia.

Muchas epidemias de fiebre de Dengue se asocian a complicaciones hemorrágicas como epistaxis, hemorragia gingival, hemorragia gastrointestinal, hematuria, hipermenorrea. En raras ocasiones, una hemorragia grave causa la muerte. Es importante diferenciar los casos de Dengue con hemorragia inusual de los de Dengue hemorrágico. (18)

Según un estudio cohorte seroepidemiológico en más de 3800 niños de 2 a 12 años realizado en Managua, Nicaragua, en los años 2004 a 2008 se observó una mayor proporción de casos que en el período 2007-2008; la gravedad de las dos hospitalizaciones de Dengue Hemorrágico y Choque por Dengue también aumentó notablemente en los años a seguir. Aunque no se documentaron casos de Dengue hemorrágico y choque por Dengue en los primeros 2 años, en 2006-2007 y 2007-2008, el 8% y el 13%, de casos de Dengue se clasificaron como Dengue hemorrágico. Un incremento en los casos hospitalizados se observó también en el período 2007-2008, con un total de 15 hospitalizaciones (23%) por Infecciones primarias y secundarias del virus del Dengue.

Los casos de infecciones primarias fueron más frecuentes en los niños más pequeños, mientras que los casos de infecciones secundarias predominaron en los niños mayores; además la relación de porcentaje de los casos de infecciones secundarias aumentaron, especialmente en comparación con el período 2004-2005 a 2007-2008, que podría ser debido al cambio de DENV-1 a DENV-2. Cuando el estado inmunitario fue examinado en relación con el serotipo, DENV-2 se asoció con un porcentaje significativamente mayor de casos de seroprevalencia de infección secundaria en comparación con DENV-1. El predominio de DENV-2 continua en los últimos años y fue acompañado de un aumento en el número de casos de Dengue sintomáticos entre los niños mayores (23).

En términos de manifestaciones clínicas, el 74% de la infección sintomática durante todo el período de estudio cumplía la definición de caso de la OMS para el Dengue, mientras que los restantes 26% de los casos fueron diagnosticados como fiebre de origen desconocido. Los casos de fiebre de origen desconocido aportaron la mayor proporción de casos (38,5%) en el período 2006-2007, que tuvo menor número de casos sintomáticos. Esto implica que los programas de vigilancia del Dengue probablemente subestiman el número de casos debido a que varios de ellos se presentan con fiebre, pero sin signos y síntomas característicos del Dengue. (23).

Manifestaciones en niños y adultos difieren en muchos aspectos. En un estudio, los niños tuvieron una mayor proporción de casos de Dengue hemorrágico I (42,9%), mientras que los adultos el 51% de los casos fueron de Dengue hemorrágico II. Algunas de las manifestaciones clínicas, como petequias, melena, dolor de cabeza, dolor retroorbitario, dolor en las articulaciones, mialgias, náuseas y vómitos fueron más frecuentes en los pacientes adultos. Los signos que se encontraron comúnmente en los niños fueron epistaxis, oliguria, y hepatomegalia, en los hallazgo de laboratorio, Hemoconcentración, trombocitopenia, aumento de la alanina aminotransferasa, y el tiempo de protrombina se encontraron más aumentados en adultos que en niños.(24)

Ochenta y un casos de Dengue hemorrágico fueron ingresados durante un estudio realizado en Norte de India. De ellos, 53 eran del sexo masculino. Los niños entre 10-15 años fueron los más comúnmente afectados (59%). Los lactantes fueron los menos afectados con un sub-grupo de 3 casos (3,7%) de los cuales todos sobrevivieron. El niño más joven que fue afectado fue de 9 meses de edad. Los síntomas comunes que se observaron fueron fiebre (91%), vómitos (41%),

falta de apetito (21%), dolor abdominal (16%) y hemorragia significativa (15%). La duración media de la fiebre fue de 5,08 días. Hepatomegalia estuvo presente en el 60% de los casos. Mientras que el 85% de los casos tenían petequias solo, 12 pacientes (15%) presentaban evidencia de manifestaciones hemorrágicas importantes tales como equimosis hemorrágicas de membranas mucosas, hemorragia del tracto gastrointestinal superior o inferior y exudado prolongado de los sitios de venopunción. De éstos, 3 pacientes se mantuvieron hipotensos, a pesar de la reanimación con líquidos y soporte inotrópico obteniendo resultados pobres. Noventa y dos por ciento de todos los niños (65 pacientes) sufrían de Dengue hemorrágico grado II. Sólo 6 pacientes (7,4%) se presentan en SSD, sin pacientes presentándose con Dengue hemorrágico grado IV, de estos seis pacientes, 3 pacientes fallecieron. (24)

Los síntomas más comunes como dolor de cabeza, anorexia, náuseas, vómitos y mialgia aparecen en más de la mitad de los pacientes con diagnóstico de fiebre por Dengue. En pacientes con Dengue hemorrágico son mas frecuentes los síntomas como náuseas, vómitos, dolor abdominal, erupción cutánea, diarrea y petequias. Entre los diferentes serotipos del virus del Dengue, el DEN4 causa mas casos de fiebre indiferenciada, Fiebre del Dengue grado I y parece tener menos dolor de cabeza, anorexia, náuseas, vómitos y erupciones en comparación con otros serotipos del virus. La prueba del torniquete se encuentra positiva en 72% de los pacientes, además, el rostro enrojecido se encuentra en aproximadamente la mitad de los pacientes infectados por el Dengue. Al examen físico se encontró Hepatomegalia en aproximadamente el 40% de casos de Dengue hemorrágico. (18).

El primer día de la enfermedad presentaron fiebre casi todos los afectados, pero se atribuye su permanencia por más de 7 d en 2 de los niños, a un proceso respiratorio alto sobreañadido. A la fiebre se asociaron la cefalea y el dolor osteomioarticular; hallazgo que coincide con lo notificado en Cuba y en Latinoamérica. Las mialgias resultaron más intensas que la toma articular y se refirieron durante varios días. El dolor abdominal se localizó en epigastrio y en forma difusa en la mayor parte de los enfermos. Los vómitos fueron síntomas menos frecuentes y la diarrea apareció sobre todo en niños pequeños, como bien se describe en la literatura. El exantema representó un signo tan común en esta serie, que rebasó las cifras comunicadas por otros autores. Siempre se acompañó de fiebre y su presencia fue muy marcada en los primeros 4 días febriles. (25)

Las manifestaciones hemorrágicas más comunes fueron petequias en el 85% de los casos. Sangrado significativo se observó en forma de melena (6%), equimosis (2,5%) y epistaxis (2,5%). En un estudio realizado por Ratageri et al, las manifestaciones comunes de sangrado fueron sangrado gastrointestinal (22%) y petequias (18%). El aparato gastrointestinal fue reportado como el sitio más común de sangrado (61%) en un estudio realizado por Ahmed et al, así como Rachel et al. En el estudio realizado en el Norte de India, la hemorragia digestiva en forma de melena y hematemesis fue observada en el 7,4% de los casos. El sangrado gastrointestinal es secundario a daño microvascular que conduce a una mayor permeabilidad (sobre todo cuando la función plaquetaria se reduce) o interrupción real y la hemorragia local. (24)

La infección por Dengue puede causar manifestaciones neurológicas que van desde síntomas no específicos por encefalitis y rara vez el síndrome de Guillain-Barré. Aparte de neurología anormal secundaria a hipoperfusión cerebral a causa de un choque otras razones significativas para las presentaciones neurológicas incluyen edema cerebral, el efecto directo neurotrópico del virus del Dengue que resulta en la encefalitis, encefalopatía, o también puede ser secundaria a una disfunción hepática y alteraciones metabólicas como la hipoglucemia y la hiponatremia. Se sabe que la encefalopatía ocurre en el 0,5% de los pacientes con Dengue hemorrágico. Malavige et al informaron de la insuficiencia hepática aguda (73%), los desequilibrios de electrolitos (80%) y choque (40%) como factores que contribuyen a la encefalopatía. (24)

Insuficiencia hepática y disfunción neurológica han sido clasificadas como complicaciones inusuales del Dengue hemorrágico. La disfunción hepática puede ser multifactorial las causas más importantes son el choque prolongado, asociado acidosis metabólica y coagulación intravascular diseminada con consiguiente hepatitis isquémica; además de esto el hígado también puede ser el principal sitio de replicación viral para el virus del Dengue. Sólo una quinta parte de los niños con afectación neurológica presentaron las manifestaciones en estado de choque. Mientras que los niños con síndrome de choque por Dengue pueden tener su neurología anormal secundaria a la hipoperfusión cerebral debido a que el estado de choque lleva a eventos hiposistémicos y / o hemorragias intracraneales, otra razones de peso para las presentaciones neurológicas incluyen edema cerebral, el efecto directo neurotrópico del virus del Dengue dando como resultado la encefalitis, encefalopatía, o disfunción hepática secundaria y las alteraciones metabólicas tales como hipoglucemia e hiponatremia. (21)

Según un estudio realizado en pacientes pediátricos de El Salvador, los hallazgos en cuanto a laboratorios en pacientes con choque por Dengue evidencian una mediana para el conteo de plaquetas en el día previo al choque de 70,000/mm³ (rango: 10,000 – 30,000/mm³). La mediana para el conteo de plaquetas en el día del choque de 47,000 /mm³ (rango: 10,000 – 125,000/mm³). La mediana del hematocrito en el día previo al choque de 40% (rango: 29% - 63%) y 38% para el día en que ocurrió el choque (rango: 26% - 66%). La media para la temperatura axilar el día previo al choque de 37.2 °C contra 36.6°C para el día en que el choque ocurrió. La hemoconcentración estuvo 10% a 20% por encima de los valores de referencia para la edad. Se desarrolló dolor abdominal en 3.9 +/- 0.2 días después de la fiebre en 82% de los casos. Aparecieron vómitos en 2.9 +/- 0.3 días después del apareamiento de la fiebre en 33% de los casos, 92% de los pacientes con ultrasonido abdominal tuvieron evidencia de serositis definida como efusión pleural en 39%, edema perivesicular en 37% y/o ascitis en 36.4%. La serositis fue diagnosticada 5 +/- 0.2 días luego de la fiebre. El dolor abdominal fue asociado con progresión a serositis y choque. La hematemesis no tuvo una asociación fuerte con la progresión a choque. (26).

3.8.1 Transmisión vertical de la infección del Dengue

Se ha descrito que la infección por el virus del Dengue se asocia a muerte fetal en un 13.6%, prematuridad en 13.6 – 55% y bajo peso al nacer 13.6%. Las manifestaciones clínicas de un neonato infectado con el virus del Dengue varían desde enfermedad leve como fiebre con rash petequial y hepatomegalia hasta enfermedad severa caracterizada por sepsis, derrame pleural, hemorragia gástrica, colapso circulatorio, hemorragia cerebral masiva y la muerte. Sin embargo, la mayoría de neonatos tienen recuperaciones exitosas. El serotipo 2 del virus del Dengue ha sido el serotipo predominante asociado a la transmisión vertical. Esto puede ser explicado por la alta circulación del serotipo 2, o la habilidad de este serotipo para cruzar o afectar la membrana placentaria. (27)

A pesar que la infección por Dengue ha sido altamente endémica en Tailandia durante aproximadamente 50 años, sólo seis casos previos reportaron transmisión vertical en este país, y solamente hay 15 casos reportados en el mundo en las literaturas francesa y estadounidense desde 1989. Esto sugiere que la transmisión vertical es rara o que el reconocimiento y reporte de la enfermedad ha sido deficiente.

En un estudio realizado en el Hospital de Bangkok con 17 neonatos con antecedente de infección de Dengue materno, se encontró que los 17 neonatos tuvieron fiebre y trombocitopenia y 14 tuvieron un hígado palpable 2 a 3 centímetros por debajo del reborde costal. Otros hallazgos clínicos de los neonatos incluyeron enzimas hepáticas elevadas y rash eritematoso. No se pudo excluir la sepsis bacteriana neonatal en seis neonatos y recibieron terapia antimicrobiana. Sólo dos neonatos fueron diagnosticados temprano en el curso de la enfermedad como una infección viral y no recibieron terapia antimicrobiana, 1 neonato murió de hemorragia intracerebral y fallo multiorgánico; tuvo asfixia perinatal, y su madre tuvo preeclampsia severa y fiebre durante 5 días antes del parto con sangrado periparto masivo. Dieciseis neonatos tuvieron recuperaciones sin complicaciones y solamente 3 requirieron transfusión de plaquetas.

A pesar que 17 neonatos tuvieron trombocitopenia y 13 neonatos tuvieron niveles de plaquetas muy bajos, ninguno de los 16 neonatos tuvieron problemas de sangrado excepto por mínimo sangrado gástrico en 2 neonatos. Estudios previos en niños y adultos con infección por Dengue sugieren que: la trombocitopenia aislada no predice sangrado clínico importante pero sí la duración del choque y que no hay correlación entre el conteo de plaquetas y la severidad del sangrado. La trombocitopenia no es un indicador de administración de sangre o productos derivados de la sangre en pacientes con infección por Dengue. El riesgo de sangrado y las indicaciones para la transfusión de plaquetas en neonatos con Dengue y trombocitopenia pudiera ser distinto del de niños y adultos.

Debido a la dificultad para la diferenciación clínica entre la infección del Dengue y la sepsis bacteriana en neonatos, generalmente se dió tratamiento antimicrobiano empírico, inicialmente en los casos reportados hasta que la infección bacteriana fue descartada o la infección por Dengue comprobada.(28)

3.8.2 Perfil de citocinas en pacientes Pediátricos con Dengue hemorrágico y Síndrome de choque por Dengue.

Los niveles de IFN-g en las muestras de fase aguda de los niños con Dengue Hemorrágico y Síndrome de Choque por Dengue fueron significativamente más altos que los de las muestras de recién nacidos sanos del grupo control (media de 56,2 vs 4,1 pg. / ml). Cuando los datos se agrupan y los cambios cinéticos en los niveles de citocinas se trazan desde el día después del inicio de la fiebre, se observa un aumento del día 4 al día 6

después de la aparición de la fiebre y un rápido descenso en el día 7 y durante la fase de convalecencia de los niveles de IFN-g en niños con Dengue Hemorrágico y Síndrome de Choque por Dengue. La concentración de IFN-g en las muestras de la fase de convalecencia de los pacientes era un poco superior a la de los sujetos de control, pero no fue significativamente diferente (media, 18,5 vs 4,1 pg. / ml). Se observaron resultados similares cuando los niveles de TNF-a en las muestras de fase aguda y convaleciente se compararon con los de las muestras de sujetos control. Los niños con Dengue Hemorrágico y Síndrome de Choque por Dengue fueron significativamente mayores en los niveles de TNF-a en la fase aguda de muestras que los sujetos de control lo hizo (media, 9 vs 0,8 pg. / ml). Los niveles de TNF-a estaban elevados del día 4 al día 7 después de la aparición de la fiebre y descendieron del día 8 al día 19, por lo que las muestras de la concentración de TNF-a en la fase de convalecencia no fue significativamente más alta que en las muestras de sujetos control (media, 4,4 vs 0,8 pg./ml). Los niveles de IL-10 e IL-6 significativamente elevados fueron detectados en las muestras de fase aguda de los niños con Dengue Hemorrágico y Síndrome de Choque por Dengue, en comparación con las muestras de sujetos control (media, 73,8 vs 0,3 pg. / ml y 28,2 vs 1,4 pg. / ml, respectivamente). En contraste, los niveles de IL-10 e IL-6 en la fase de convalecencia disminuyó, en comparación con los niveles de las muestras de fase aguda, pero seguían siendo significativamente mayor que en las muestras de sujetos control (media, 8,3 vs 0,3 pg. / ml y 22,7 vs 1,4 pg. / ml, respectivamente). Sin embargo, un análisis posterior mostró que los niveles séricos medios de IFN-g, TNF-a, IL-10 e IL-6 no difirieron significativamente entre los pacientes con Dengue hemorrágico y los pacientes sin choque por síndrome de choque por Dengue, o entre los pacientes con infecciones primarias y secundarias. Los niveles séricos medios de IFN-g, TNF-a, y la IL-10 en pacientes con consecuencias fatales no fueron significativamente mayores que aquellos de los supervivientes, pero una elevación significativamente mayor de IL-6 se observó en los pacientes que murieron en comparación con los pacientes que sobrevivieron a la infección (media de 131,2 vs 23,0 pg. / ml). Por otro lado, en comparación con los niveles en muestras de sujetos control, los niveles de IL-2 e IL-4 en las muestras de fase aguda y de convalecencia en los niños con Dengue Hemorrágico y síndrome de Choque por Dengue no se eleva. (29)

3.8.3 Niveles plasmáticos de proteínas inhibidoras inter-alfa en pacientes Pediátricos con infección por virus de Dengue

Las proteínas inhibidoras Inter-Alfa (IAIP) pertenecen a una familia de proteínas relacionadas estructuralmente con los inhibidores de la proteasa de serina que se encuentran en abundancia en el plasma humano. Las principales formas en el plasma humano de estas proteínas, son un inhibidor Inter-Alfa, que consta de dos cadenas pesadas y una cadena ligera llamado bikunina, y la de un pre inhibidor Inter-Alfa, que consta de una cadena pesada y una cadena ligera de bikunina. Las funciones fisiológicas de estas proteínas han comenzado a ser reveladas recientemente. Los miembros de la familia IAIP han participado tanto en actividades fisiológicas como en actividades patológicas tales como la invasión tumoral, metástasis e inflamación. Por ejemplo, bikunina se ha demostrado que inhibe plasmina, ejerciendo de este modo actividades anti-inflamatorias y anti-fibrinolíticas.

El potencial del IAIP como un biomarcador de diagnóstico y pronóstico así como su potencial terapéutico ha sido demostrado en sepsis bacteriana. Sin embargo, el papel de IAIP durante las infecciones virales no se ha investigado detalladamente. Un estudio realizado en el Hospital de Dr. Kariadi en Semarang Indonesia describe en primer lugar, los niveles IAIP en niños saludables como nivel de referencia promedio de 393 mg / ml con un rango de 236-658 mg / ml en comparación con los pacientes con infección por virus del Dengue presentan un valor de mediana de 165 y con un rango de 56-281 mg / ml donde se evidencia que la concentración de IAIP en infecciones por virus de Dengue se correlacionan con gravedad de la enfermedad.

Los pacientes que presentan fiebre hemorrágica (Dengue Hemorrágico grado I-IV) presentan niveles significativamente menores de IAIP, frente a los pacientes con fiebre de Dengue leve con una mediana 151 y con un rango de 56-281 mg / ml, mientras que pacientes con Síndrome de Choque por Dengue tienen los niveles más bajos de IAIP con una mediana 112 y con un rango 56-208 mg / ml. La recuperación clínica de los pacientes con Dengue hemorrágico (grados I-IV) está asociada con un aumento rápido y significativo de IAIP en siete días después de la admisión con una mediana 261 y con un rango de 152-434 mg / ml, los niveles de IAIP entre los pacientes en recuperación de fiebre por Dengue

leve con una mediana de 282 y con un rango de 236-414 mg/ml, y los grados I-IV de Dengue hemorrágico con una mediana 283 y con un rango de 179-414 mg / ml. El desenlace fatal del síndrome de choque por Dengue puede reducirse significativamente cuando el paciente obtiene un tratamiento oportuno de apoyo y reemplazo de plasma; en este sentido, es de suma importancia para un tratamiento de apoyo un biomarcador para diagnóstico y pronóstico potencial. Se sabe que las moléculas IAIP inhiben la activación tanto de las vías alternativa y clásica del sistema del complemento. A este respecto, los bajos niveles de IAIP podrían resultar en los mayores niveles de C5a en pacientes con Dengue Hemorrágico y Síndrome de Choque por Dengue. (16)

3.8.4 Costo y efectividad de vacunas para Dengue en Pediatría

Publicaciones e informes de vigilancia epidemiológicos han documentado un aumento preocupante en los casos y muertes por Dengue, además de su propagación a nuevas áreas, como el Medio Oriente y los estados de EE.UU. de Texas y Hawai, con lo que en gran medida aumento la importancia de los programas de control eficaces. Por otra parte, el progreso continuo en el desarrollo de vacunas ha aumentado la probabilidad de que una vacuna efectiva contra el Dengue sea técnicamente posible. Sin embargo, como el Dengue es una enfermedad tropical que amenaza a pocos países industrializados, la vacuna puede seguir siendo un proyecto abandonado. Las implicaciones en la distribución de la vacuna (prevención de la enfermedad e incidencia de costos) también son favorables. Los beneficios están muy extendidos.

Sin vacunación, cada persona podría esperar de 0,8 casos de Dengue clínicos durante toda su vida, ya que la vacunación puede reducir esta incidencia en un 81%, casi todo el mundo recibe al menos un beneficio moderado, evitando una dolorosa enfermedad aguda. Los vacunados serían más beneficiados durante la infancia, ya que la incidencia es mayor durante este período, pero siguen evitando algunas infecciones de Dengue en la edad adulta. Los costos se distribuyen más o menos por la capacidad de pago, vacunando al 90% de la población a través del sector público a expensas del gobierno, la vacuna podría ser ampliamente disponible a todos. Como la vacuna contra el Dengue pediátrico sería muy rentable y beneficiosa en términos generales, una vez desarrollada, el desarrollo continuo y el uso generalizado, una vez que se haga un producto efectivo, merece alta prioridad.(30)

3.9 Manifestaciones atípicas de Dengue

La encefalopatía en el Dengue hemorrágico es una manifestación atípica y puede aparecer en diversas formas, incluyendo convulsiones, depresión, rigidez de cuello, signos piramidales, dolor de cabeza, papiledema, mioclonías y trastornos del comportamiento. Las secuelas post-infecciosas son principalmente la amnesia, demencia, psicosis maníaca, Síndrome de Reye y meningoencefalitis. La participación neurológica se puede ligar a hemorragia intracraneal, edema cerebral, hiponatremia, anoxia cerebral, insuficiencia hepática aguda con encefalopatía portosistémica, insuficiencia renal o de la liberación de productos tóxicos.

En ocasiones, los lactantes menores de un año presentan, durante la fase febril, una forma leve de convulsiones que en algunos casos se consideran convulsiones febriles, puesto que el líquido cefalorraquídeo normal.

En un estudio prospectivo de casos y controles en un período de 2 años realizado en un hospital en Vietnam, los pacientes pediátricos con encefalopatía asociada a Dengue representaron el 0,5% de todos los pacientes ingresados por fiebre hemorrágica por Dengue. Otro estudio en Vietnam encontró el virus del Dengue en 4.2% de los pacientes con infecciones del sistema nervioso central. En uno de los estudios se observó el virus del Dengue en el líquido cefalorraquídeo (LCE) en cinco de los seis pacientes presentando encefalitis, indicando que el virus puede cruzar la barrera hematoencefálica e invadir directamente el cerebro. La infiltración de macrófagos infectados podría ser una de las vías por las que el virus puede entrar en el cerebro. Los serotipos del virus del Dengue 2 y 3 han sido reportados como los principales causantes de los síntomas neurológicos en esta enfermedad. La resonancia magnética en un estudio cohorte de pacientes con afectación neurológica asociada a Dengue reveló edema cerebral en la mayoría de estos pacientes; cambios tipo encefalitis fueron menos comunes, y un paciente presentó hemorragia intracraneal.

Estrictamente hablando, la encefalitis solo se puede diagnosticar por medio de confirmación histológica. Sin embargo, la biopsia cerebral y la necropsia no es posible en muchas áreas donde se produce el Dengue. El serotipo 4 de Dengue ha sido detectado por inmunohistoquímica y por RT-PCR en el núcleo olivar inferior de la médula y en las capas granulares del cerebelo. Estudios extendidos de inmunohistoquímica han demostrado que las células positivas al virus situadas sobre todo en el espacio de Virchow Robín en las venas de

tamaño mediano y pequeño, infiltrando la sustancia blanca y gris y a menudo se encuentran cerca de neuronas que muestran características citopáticas.

Otras Manifestaciones neurológicas reportadas incluyen mononeuropatías, polineuropatías, síndrome de Guillain-Barré y mielitis transversa. Participación de la médula espinal fue rara e incluyó mielitis transversa, miopatía postinfecciosa, y encefalomielitis aguda diseminada. La participación preferencial de sustancia gris fue encontrada en un paciente con mielitis por Dengue. (31)

3.9.1 Manifestaciones gastrointestinales

Las manifestaciones gastrointestinales de Dengue son identificadas y reportadas cada vez más y son tales como: hepatitis, insuficiencia hepática fulminante, colecistitis acalculosa, pancreatitis aguda, parotiditis aguda y diarrea febril.

El antígeno del virus del Dengue se encuentra en las células de Kupfer y las células de revestimiento sinusoidal en el hígado. El aislamiento del virus del Dengue tipo 1 del hígado fue realizado por Nogueira et al. (1988) en Río de Janeiro durante la epidemia de 1986. Detección del antígeno del virus del dengue en los hepatocitos sugiere que tales células pueden apoyar la replicación viral. Las manifestaciones hepáticas se pueden caracterizar por dolor en el hipocondrio, hepatomegalia, ictericia y niveles elevados de transaminasas. En la hepatitis los niveles de éstas enzimas llegan a su punto más alto en el noveno día después de la aparición de los síntomas y poco a poco vuelven a niveles normales al cabo de 3 semanas. Los hallazgos histopatológicos incluyen necrosis centrolobulillar, alteraciones grasas, hiperplasia de las células de Kupfer, cuerpos acidófilos y alteración de los monocitos del espacio porta. En la mayoría de los casos la afección hepática prolonga el curso clínico de esta infección viral autolimitada, pero no constituyen un signo de peor pronóstico. La presencia de ictericia en estos pacientes es multifactorial. Puede ser debida a la agresión hepática por parte del virus y/o hipoxia e isquemia del tejido en los casos de choque. La ictericia ocurre en el 12-62% de los pacientes con síndrome de choque por Dengue. Los niveles elevados de fosfatasa alcalina y bilirrubina se encuentran en una proporción menor de casos. En un estudio de 1585 casos confirmados serológicamente de Dengue, se analizaron los cambios en los niveles de aminotransferasas y se demostró que había una mayor elevación de aspartato amino transferasa (AST) que los niveles de alaninoamino transferasa (ALT),

que pueden ser explicadas por la liberación de AST de los monocitos dañados. El daño al hígado, y consecuentemente, el aumento de los niveles de amino transferasas fueron mas frecuentes entre las mujeres y en pacientes con Dengue hemorrágico.

La colecistitis acalculosa es igualmente rara en la fiebre de Dengue. Los pacientes se presentan con dolor abdominal en el cuadrante superior derecho, fiebre, signo de Murphy positivo, pruebas de función hepática alteradas y engrosamiento de la pared de la vesícula sin presencia de piedras en la ecografía abdominal. Como diagnósticos diferenciales de la colecistitis acalculosa que no sea la fiebre de Dengue se incluyen quemaduras, traumatismos, vasculitis, condiciones postquirúrgicas y ciertas infecciones como salmonelosis, leptospirosis, rickettsiosis e infecciones por citomegalovirus en pacientes inmunocomprometidos. La patogénesis exacta de colecistitis sin cálculos no se conoce, pero el ayuno prolongado, los espasmos de la ampolla de Váter, infección, endotoxemia, microangiopatía y lesión isquémica por daño de reperfusión han sido sugeridos como posibles causas de colecistitis y viscosidad incrementada de bilis. Los principales cambios fisiopatológicos en la fiebre del Dengue pueden ser debidos al aumento de la permeabilidad vascular, ya a que esto puede causar pérdida de plasma y derrame seroso con un alto contenido de proteína que produce engrosamiento de la pared de la vesícula biliar. Existe una asociación significativa entre el engrosamiento de la pared vesicular y la gravedad de la enfermedad, así como la progresión del Dengue. El curso de la enfermedad es generalmente autolimitado y el espesor de la pared de la vesícula biliar generalmente regresa a la normalidad. Por esto, la colecistectomía no se recomienda en los pacientes con Dengue a diferencia de otros subgrupos de pacientes. La rápida progresión de la colecistitis acalculosa a la gangrenosa y la perforación si han sido documentados y por lo tanto un rápido reconocimiento e intervención son necesarios para este tipo de complicaciones. La intervención quirúrgica se reserva para pacientes con peritonitis difusa. (31)

3.9.2 Manifestaciones cardiovasculares

Las manifestaciones cardíacas de Dengue no son comunes, pero los trastornos de ritmo cardíaco tales como los bloqueos AV, fibrilación auricular, disfunción del nodo sinusal y latidos ectópicos ventriculares se han reportado durante los episodios de Dengue hemorrágico. La mayoría son asintomáticos y tienen un curso benigno y autolimitado a

la resolución de la infección. Estas arritmias han sido atribuidas a miocarditis viral, pero un mecanismo exacto no ha sido dilucidado. En la mayoría de los casos reportados no fueron documentadas alteraciones electrolíticas o hallazgos en los Rayos X de tórax. La afección pericárdica se ha atribuido también a la infección por Dengue, junto con miocarditis. (31)

3.9.3 Manifestaciones renales

La insuficiencia renal aguda es poco frecuente en la fiebre de Dengue y sobre todo se presenta como un choque inducido por necrosis tubular aguda. Descripciones de los cambios glomerulares observados en el Dengue hemorrágico son escasas. Ellos incluyen una variedad de signos incluyendo deposición de IgG, IgM y/o C3 además de engrosamiento de la membrana glomerular basal. Además, la insuficiencia renal aguda y la falla multiorgánica pueden ser una manifestación de rabdomiólisis. El papel de los complejos inmunes en el desarrollo de la insuficiencia renal en la infección por Dengue todavía no está claro. Wiwanikit descubrió que el diámetro del complejo de inmunoglobulinas del virus del Dengue es mucho menor en diámetro que el glomérulo. Así, postuló que el complejo inmunológico solo puede ser atrapado si hay una lesión glomerular anterior que provoque el estrechamiento del diámetro del glomérulo y llegó a la conclusión de que el complejo inmune no juega un papel importante en la patogenia de la insuficiencia renal en la infección del Dengue. (31)

3.9.4 Manifestaciones respiratorias

El Dengue hemorrágico puede causar el síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA). El antígeno del virus del Dengue se encuentra en las células de revestimiento alveolar de los pulmones. Este antígeno es encontrado en las células alveolares del pulmón. Permeabilidad aumentada de la membrana capilar-alveolar resulta en edema del espacio alveolar e intersticial el cual lleva a la alteración de la función pulmonar. El síndrome de choque por Dengue ha sido reportado como la tercera causa de síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) en el intensivo pediátrico en un área donde el Dengue es endémico. Hemorragia pulmonar con o sin hemoptisis también han sido reportados en fiebre hemorrágica por Dengue. (31)

3.9.5 Complicaciones linforreticulares de Dengue

El antígeno del virus del Dengue se encuentra predominantemente en las células de los ganglios del bazo, el timo y la linfa. En el Dengue hemorrágico la linfadenopatía se observa en la mitad de los casos y se observa raramente la esplenomegalia en niños pequeños. La Ruptura esplénica e infarto de los nódulos linfáticos son raros en la Fiebre hemorrágica por Dengue. El bazo, que es frecuentemente congestivo puede presentar hematomas subcapsulares en un 15% de los casos. Los médicos deben estar conscientes de esta complicación fatal en las zonas endémicas de Dengue. Un caso de ruptura esplénica puede ser mal interpretado como un síndrome de choque por Dengue donde la esplenectomía puede ser curativa. (31)

3.9.6 Complicaciones músculo-esqueléticas atípicas

La fiebre de Dengue ha sido clásicamente descrita como "quebranta huesos", ya que causa dolor muscular severo, así como en las articulaciones y en los huesos. La rabdomiólisis ha sido bien caracterizada en la Fiebre hemorrágica por Dengue. Hay un puñado de reportes de casos que reconocen esta complicación. La invasión directa del músculo por el virus no ha sido demostrada y la causa más probable aparenta ser citoquinas mio tóxicas, particularmente TNF. Los estudios de biopsias musculares han puesto de manifiesto una serie de hallazgos de infiltrado linfocitario leve en focos de mionecrosis severa. Davis et al. Sugiere que el análisis de orina se realice en todos los pacientes con Dengue hemorrágico grave como una herramienta de detección y que se midan los niveles de creatinina-cinasa si el análisis de orina es positiva para grupo hem. Esto hará avanzar el reconocimiento de esta entidad poco reportada. La rabdomiólisis puede llevar a insuficiencia renal aguda y alteraciones electrolíticas, si no se reconoce. Sin embargo, si se reconoce a tiempo, estas complicaciones pueden ser prevenidas fácilmente.

Los pacientes con Dengue pueden presentarse con debilidad motora pura. La creatinina-cinasa está elevada en la mayoría de casos, además, la electromiografía y la biopsia muscular son compatibles con miositis. Los pacientes que suelen demostrar mejoramiento satisfactorio han demostrado que en un área de Dengue endémico, la cuadriplejía motora aguda por miositis se debe considerar como diagnóstico diferencial de la parálisis flácida aguda. Mialgias asociadas con la fiebre de Dengue son por lo

general de corta duración, pero mialgias prologadas después de la resolución de la infección han sido reportadas. Estas mialgias se resuelven con un curso de corticoesteroides. (31)

3.10 Diagnóstico diferencial

La fiebre del Dengue puede confundirse fácilmente con enfermedades no relacionadas, especialmente en situaciones no epidémicas. Según el origen geográfico del paciente se deben descartar otras causas incluyendo infecciones por flavivirus no relacionadas con el Dengue como fiebre amarilla, encefalitis japonesa, encefalitis de Saint Louis, Zika y Nilo occidental, flavivirus como Sinbis y Chinkunguya y otras fiebres como malaria, leptospirosis, fiebre tifoidea, enfermedades por rickettsias, sarampión, enterovirus, influenza y enfermedades con síntomas similares a la influenza y fiebres hemorrágicas. (4)

En términos de manifestaciones clínicas de la infección del virus del Dengue, según un estudio realizado en Nicaragua en el periodo de 2004 a 2008, el 74% de la infección sintomática durante todo el período de estudio cumplía con la definición de caso de la OMS para el Dengue, mientras que los restantes 26% de los casos fueron diagnosticados como fiebre indiferenciada. La fiebre indiferenciada aportó la mayor proporción de casos (38,5%) en el período 2006-2007, que tuvo menor número de casos sintomáticos.

Hallazgos similares han sido reportados en Vietnam y Pakistán. Esto implica que los programas de vigilancia del Dengue probablemente subestiman el número de casos, con exclusión de los que se presentan con fiebre, pero sin signos y síntomas característicos. (23)

En el diagnóstico diferencial debe incluirse la fiebre de chinkunguya y otras enfermedades de importancia epidemiología agrupadas bajo el rubro de fiebres víricas transmitidas por artrópodos, además de influenza, sarampión, rubeola, paludismo, leptospirosis, tifoidea, tifus de las malesas y enfermedades febriles sistémicas en particular eruptivas.

La fiebre por Dengue debe diferenciarse de otras enfermedades virales epidemiológicamente importantes, exantemáticas y no exantemáticas, e incluidas bajo los rubros de fiebres víricas transmitidas por artrópodos además de sarampión, rubeola, enterovirus e influenza. Muchos de los arbovirus en el mundo pueden causar un síndrome similar al Dengue por lo que

deben ser considerados en el diagnóstico diferencial de acuerdo a la región afectada. En nuestro país, debe enfatizarse el diagnóstico diferencial con el virus de influenza que, produce un cuadro similar, en regiones endémicas. Otros diagnósticos diferenciales son escarlatina, fiebre tifoidea, malaria, leptospirosis, hepatitis, rickettsiosis y sepsis bacteriana. (32)

En cuanto al diagnóstico diferencial de la fiebre por Dengue, se pueden agrupar en condiciones que se parecen a la fase febril de la infección y condiciones que se parecen a la fase crítica de la enfermedad. En el primer grupo se encuentran los síndromes parecidos a la gripa como influenza y sarampión, enfermedades con erupción cutánea como rubeola, sarampión, escarlatina, infección meningocócica y reacciones secundarias a medicamentos, enfermedades diarreicas como las producidas por rotavirus y otras infecciones entéricas y las enfermedades con manifestaciones neurológicas como la meningoencefalitis y las convulsiones febriles.

Las condiciones que aparecen en la fase crítica de la infección se pueden agrupar en infecciosas como la gastroenteritis aguda, malaria, leptospirosis, fiebre tifoidea, tífus, hepatitis viral y choque séptico, las condiciones malignas como leucemia aguda y por último otras complicaciones clínicas como abdomen agudo, cetoacidosis diabética, trastornos de plaquetas, insuficiencia renal, insuficiencia respiratoria y lupus eritematoso sistémico.(32)

3.11 Diagnóstico de laboratorio

3.11.1 Generalidades

Los exámenes de laboratorio para confirmar la infección por el virus del Dengue pueden abarcar la detección del virus, el ácido nucleico viral, antígenos o anticuerpos o una combinación de estas técnicas. Después de la aparición de la enfermedad, el virus se puede detectar durante cuatro a cinco días en el suero, el plasma, las células sanguíneas circulantes y otros tejidos. Durante las primeras etapas de la enfermedad, se puede usar el aislamiento del virus, la detección del ácido nucleico o el antígeno para diagnosticar la infección. Al final de la fase aguda de la infección, la serología constituye el método de elección para el diagnóstico. (4) El virus se aísla de la sangre por inoculación en mosquitos, o por técnicas de cultivo en linajes de células de

mosquitos, y después se reconoce mediante inmunofluorescencia con anticuerpos monoclonales específicos para el serotipo. (33)

La respuesta de los anticuerpos a la infección difiere de acuerdo con el estado inmunitario del huésped. Cuando la infección del Dengue se presenta en personas que no han sido previamente infectadas con un flavivirus ni inmunizadas con una vacuna de flavivirus (por ejemplo, para fiebre amarilla, encefalitis japonesa, encefalitis transmitida por garrapata), los pacientes desarrollan una respuesta primaria de anticuerpos caracterizada por un lento aumento de anticuerpos específicos. Los anticuerpos IgM son el primer isotipo de inmunoglobulina en aparecer. Estos anticuerpos se pueden detectar en 50% de los pacientes alrededor de los días 3 a 5 después de la aparición de la enfermedad, y aumentan a 80% para el día 5 o a 99% para el día 10. Los niveles de IgM alcanzan el pico, aproximadamente, dos semanas después de la aparición de los síntomas y luego declinan a niveles no detectables durante dos a tres meses. Generalmente, los anticuerpos IgG anti-Dengue en el suero se pueden detectar en títulos bajos al final de la primera semana de la enfermedad, y aumentan lentamente desde entonces, y los anticuerpos IgG son todavía detectables en el suero después de varios meses y probablemente incluso de por vida.

Durante una infección secundaria de Dengue (una infección por Dengue en un huésped infectado previamente por un virus de Dengue, o algunas veces después de una vacunación o infección de flavivirus no relacionada con el Dengue), los títulos de anticuerpos se elevan rápidamente y reaccionan ampliamente contra muchos flavivirus. La IgG es el isotipo de inmunoglobulina que predomina, es detectable a niveles altos, aun en la fase aguda, y persiste por períodos que duran de 10 meses a toda la vida. Los primeros niveles de IgM en la etapa de convalecencia son significativamente más bajos en las infecciones secundarias que en las primarias y en algunos casos es posible que no se detecten. Para distinguir entre las infecciones primarias y las secundarias de Dengue, las relaciones entre los anticuerpos IgM e IgG se usan ahora con mayor frecuencia que la prueba de inhibición de hemaglutinación.(4)

En general, las pruebas con gran sensibilidad y especificidad requieren experiencia, conocimientos técnicos y tecnologías más complejas, en tanto que las pruebas rápidas

pueden sacrificar la sensibilidad y especificidad por la facilidad de su realización y la velocidad de su práctica. Las técnicas de aislamiento del virus y detección del ácido nucleico son más laboriosas y más costosas, pero también, son más específicas que la detección de anticuerpos mediante métodos serológicos. (4) Estos procedimientos brindan un diagnóstico definitivo, pero su uso en países donde el Dengue es endémico está limitado por consideraciones prácticas. (33)

Antes del día 5 de la enfermedad, durante el período febril, las infecciones de Dengue se pueden diagnosticar mediante aislamiento del virus en el cultivo de células, mediante detección de ARN viral por medio de pruebas de amplificación del ácido nucleico (Nucleic Acid Amplification Test, NAAT) o mediante la detección de antígenos virales por medio de la prueba ELISA o pruebas rápidas. (4) El procedimiento serológico más empleado para el diagnóstico es la prueba de Elisa con captura de IgM y resulta particularmente adecuado para análisis en grandes volúmenes. Un resultado positivo en un solo suero indica la presunción de infección reciente; el diagnóstico definitivo requiere títulos elevados de anticuerpos en pares de sueros. (33) El aislamiento del virus en el cultivo celular generalmente sólo se realiza en laboratorios con la Infraestructura, los conocimientos y la experiencia técnica necesarios. (4)

Las pruebas para la detección del ácido nucleico tienen excelentes características de rendimiento pueden identificar el ARN viral del Dengue en un período de 24 a 48 horas. Sin embargo, estas pruebas requieren equipos y reactivos costosos y, con el fin de evitar la contaminación, las pruebas deben cumplir con procedimientos de control de calidad y tienen que ser practicadas por personal técnico experimentado. Los kits para la detección del antígeno NS1 que ahora se pueden obtener comercialmente, se pueden usar en los laboratorios que cuentan con equipo limitado y arrojan resultados después de algunas horas. Las pruebas rápidas para la detección del antígeno del Dengue se pueden usar en la práctica de campo y proporcionan resultados en menos de una hora. Actualmente, estas pruebas no son específicas para el tipo de virus, son costosas y están bajo evaluación para la precisión del diagnóstico y costo-efectividad en múltiples circunstancias. (4)

Los protocolos de amplificación para reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para la retrotranscriptasa con un cebador a base de oligonucleótidos del virus del Dengue pueden detectar el ARN del suero de los pacientes y tejidos de casos mortales. La PCR con cebadores específicos puede distinguir entre los diversos serotipos de virus del Dengue; la PCR con secuenciación de nucleótidos y análisis de enzimas restrictivas puede caracterizar las cepas y genotipos del Dengue, ya que estas pruebas son costosas, exigen una técnica meticulosa y son muy susceptibles a resultados falsos positivos por contaminación, todavía no resultan aplicables para un uso amplio en todas las circunstancias. (33)

Después del día 5, los virus y antígenos del Dengue desaparecen de la sangre, lo que coincide con la aparición de anticuerpos específicos. En algunos pacientes se puede detectar el antígeno NS1 por algunos días después de la disminución de la fiebre. Las pruebas serológicas del Dengue tienen mayor disponibilidad en países con Dengue endémico que las pruebas virológicas.

El tiempo de la recolección del espécimen es más flexible para la serología que para el aislamiento del virus o la detección de ARN, ya que la respuesta de un anticuerpo se puede medir comparando una muestra obtenida durante la etapa aguda de la enfermedad con las muestras recogidas semanas o meses después. En algunas infecciones, los bajos niveles de una respuesta al Dengue de IgM detectable -o su ausencia- reduce la exactitud del diagnóstico de las pruebas ELISA IgM. Los resultados de las pruebas rápidas pueden estar disponibles en menos de una hora. Sin embargo, debido a que el rendimiento de todas las pruebas comerciales aún no ha sido evaluado por los laboratorios de referencia, la confianza en las pruebas rápidas para diagnosticar infecciones de Dengue debe ser considerada con precaución. (4)

La infección por virus del Dengue es diagnosticada por un incremento significativo en anticuerpos hacia el serotipo del virus del Dengue, la evidencia en laboratorio requiere uno de los siguientes:

- Aislamiento del virus del Dengue del material clínico
- Detección de ARN del virus del Dengue en material clínico

- Incremento significativo del nivel de IgG específico para virus de Dengue comprobado por neutralización u otro examen específico
- IgM específica del virus del Dengue en fluido cerebro espinal en ausencia de IgM para encefalitis de Murray Valley, virus de encefalitis Kunjin o japonés.
- IgM específica al virus del Dengue en suero excepto en el norte de Queensland. En el norte de Queensland IgM en suero es evidencia aceptable únicamente cuando esto ocurre en un brote comprobado.(18)

3.11.2 Métodos actuales para el diagnóstico del Dengue

3.11.2.1 Aislamiento del virus

- Las muestras para el aislamiento del virus se deben obtener al principio del curso de la infección, durante el período de la viremia (generalmente, antes del día 5). El virus se puede recuperar del suero, el plasma y las células mononucleares de sangre periférica, y se puede intentar recuperarlo de los tejidos tomados en la autopsia (por ejemplo, hígado, pulmón, ganglios linfáticos, médula ósea). Debido a que el virus del Dengue es lábil al calor, las muestras que se van a transportar al laboratorio se deben mantener en un refrigerador o deben empacarse en hielo húmedo. Si las muestras se van a almacenar hasta por 24 horas, se deben conservar entre +4° C y +8° C. Para tiempos de almacenamiento más prolongados en un recipiente de nitrógeno líquido.
- El cultivo celular es el método más utilizado para el aislamiento del virus del Dengue. La línea celular del mosquito C6/36 (clonada de *Aedes Albopictus*) o AP61 (línea celular de *Aedes Pseudocutellaris*) son las células huésped preferidas para el aislamiento de rutina del virus del Dengue. Debido a que no todos los virus del Dengue de tipo silvestre inducen un efecto citopático en las líneas celulares, se tienen que examinar los cultivos de las células para saber si hay prueba específica de la infección. Este examen se realiza mediante una prueba de inmunofluorescencia para la detección del antígeno,

usando anticuerpos monoclonales específicos para el serotipo y anticuerpos reactivos al grupo de los flavivirus o anticuerpos monoclonales reactivos al complejo de Dengue. El aislamiento del virus seguido de una prueba de inmunofluorescencia para confirmación, generalmente requiere de 1 a 2 semanas y solo es posible si la muestra se transporta y almacena correctamente para preservar la viabilidad del virus.

- Cuando no se dispone de otros métodos, las muestras clínicas también se pueden inocular a través de la ruta intracraneal en ratones lactantes o por la inoculación intratorácica de mosquitos. Los animales recién nacidos pueden desarrollar síntomas de encefalitis, pero es posible que con algunas cepas del Dengue los ratones no presenten signos de enfermedad. El antígeno del virus se detecta en el cerebro del ratón o en macerados de cabezas de mosquitos, mediante tinción de los anticuerpos anti-Dengue. (4)

3.11.2.1.1 Detección de Ácido Ribonucleico

- El ARN es lábil al calor y, por lo tanto, las muestras para la detección del ácido nucleico tiene que manipularse y almacenarse de acuerdo con los procedimientos descritos para el aislamiento del virus.

3.11.2.1.2 RT-PCR

- Se han desarrollado varias pruebas de reacción en cadena de la transcriptasa-polimerasa inversa (Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction, RT-PCR). Estas ofrecen mayor sensibilidad en comparación con el aislamiento viral, en un tiempo mucho más rápido. La RT-PCR in situ ofrece la capacidad de detectar el ARN del Dengue en tejidos embebidos en parafina.

- Para evitar resultados falsos positivos debido a una amplificación inespecífica, es importante identificar las regiones del genoma que son específicas para Dengue y no las que se conservan en los flavivirus y otros virus relacionados. Los resultados falsos positivos también pueden ocurrir como consecuencia de la contaminación por ampliaciones de amplificaciones previas. Esto se puede evitar mediante la separación física de los diferentes pasos del procedimiento y el seguimiento de los estrictos protocolos para la descontaminación.

3.11.2.1.3 RT-PCR en tiempo real

- La prueba de RT-PCR en tiempo real es un sistema de ensayo de un solo paso que se utiliza para cuantificar el ARN viral y que emplea pares de cebadores y sondas que son específicos para cada uno de los serotipos del Dengue. El uso de una sonda fluorescente permite la detección de los productos de la reacción en tiempo real, en una máquina de PCR especializada, sin necesidad de electroforesis. Muchos ensayos RT-PCR en tiempo real se han desarrollado empleando tecnologías TaqMan o SYBR Green. La PCR en tiempo real de TaqMan es muy específica debido a la hibridación de secuencia específica de la sonda. No obstante, es posible que los cebadores y sondas reportados en las publicaciones no sean capaces de detectar todas las cepas del virus del Dengue: la sensibilidad de los cebadores y de las sondas depende de su homología con la secuencia del gen seleccionado del virus específico analizado. La RT-PCR en tiempo real de SYBR Green tiene la ventaja de la simplicidad en el diseño del cebador y utiliza protocolos RT-PCR universales, pero es teóricamente menos específica.

- La RT-PCR en tiempo real puede ser “singleplex”, es decir, solo detectan un serotipo a la vez, o “multiplex”, es decir, son capaces de identificar los cuatro serotipos en una sola muestra. Los ensayos multiplex tienen la ventaja de que una sola reacción puede determinar los cuatro serotipos sin la posibilidad de introducir contaminación durante la manipulación de la muestra. Sin embargo, aunque los ensayos multiplex de RT-PCR en tiempo real son más rápidos, actualmente son menos sensibles que los ensayos de RT-PCR anidado. Una ventaja de este método es la capacidad de determinar el título viral en una muestra clínica, la cual se puede usar para estudiar la patogenia de la enfermedad del Dengue.

3.11.2.2 Métodos de amplificación isotérmica

- La prueba de NASBA (Nucleic Acid Sequence-Based Amplification) (amplificación basada en la secuencia del ácido nucleico) es un ensayo de amplificación isotérmica específica del ARN que no requiere instrumentación de ciclos térmicos. La etapa inicial es una transcripción inversa en la cual el objetivo de ARN de una sola cadena es copiado a una molécula de ADN doble cadena que sirve como una plantilla para la transcripción inversa en la cual el objetivo de ARN de una sola cadena es compilada a una molécula de ADN doble cadena que sirve como una plantilla para la transcripción del ARN. La detección del ARN amplificado se logra mediante electroquimioluminiscencia o, en tiempo real, con sondas moleculares fluorescentes.
- La NASBA se ha adaptado a la detección del virus del Dengue con una sensibilidad cercana a la del aislamiento del virus en

cultivos celulares y puede ser un método útil para estudiar la infección del Dengue en estudios de campo.

3.11.2.3 Detección de antígenos

- La detección de antígenos del Dengue en el suero de la fase aguda era hasta hace poco inusual en casos de infecciones secundarias, debido a que dichos pacientes tenían complejos inmunitarios preexistentes de anticuerpos IgG del virus. Nuevos avances en ELISA y técnicas de hibridación en punto mancha dirigidos al antígeno de la envoltura y membrana y la proteína 1 no estructural (NS1), demostraron que se pueden detectar altas concentraciones de estos antígenos en forma de complejos inmunitarios tanto en casos de infección primaria como en secundaria hasta nueve días después de la aparición de la enfermedad.
- La glicoproteína NS1 es producida por todos los flavivirus y secretada por las células de mamíferos. La NS1 produce una respuesta humoral muy fuerte. Muchos estudios han estado dirigidos a detectar la NS1 para hacer un diagnóstico temprano de infección por el virus del Dengue. Los kits comerciales para la detección del antígeno NS1 ya se encuentran disponibles, aunque no distinguen entre los serotipos del Dengue. Su rendimiento y utilidad están siendo actualmente evaluados por diferentes laboratorios a escala mundial, incluyendo la red de laboratorios de la organización mundial de la salud (OMS) y el programa especial para investigación y capacitación en enfermedades tropicales (TDR).
- Los ensayos de anticuerpos fluorescentes, inmounoperoxidasa y de la enzima avidinabiotina, permiten

la detección del antígeno del virus del Dengue en leucocitos fijados en acetona y en tejidos de autopsia sometidos a congelación rápida o fijados en formalina. (4)

3.11.2.4 Pruebas serológicas

3.11.2.4.1 MAC-ELISA

- Para la captura de anticuerpos IgM por MAC-ELISA, la IgM total en los sueros de los pacientes se captura mediante anticuerpos específicos para la cadena anti-(específicos para IgM humana) revestidos en un microplato. Los antígenos específicos del Dengue, de uno a cuatro serotipos (DEN-1, DEN-2, DEN-3, DEN-4), están ligados a los anticuerpos IgM anti-Dengue capturados y son detectados mediante anticuerpos monoclonales o policlonales del Dengue, directa o indirectamente conjugados con una enzima que transforma un substrato sin color en productos con color. La densidad óptica se mide mediante espectrofotómetro.

- El suero, la sangre en el papel del filtro y la saliva, pero no la orina, se pueden usar para la detección de IgM si las muestras se toman dentro de un período apropiado (cinco días o más después de la aparición de la fiebre). Las muestras de suero se pueden analizar en una dilución individual o en múltiples diluciones. La mayoría de los antígenos usados para esta prueba se derivan de la proteína de envoltura, usualmente, sobrenadante de cultivos celulares infectados con el virus o preparaciones del

cerebro de ratones lactantes. La prueba MAC-ELISA tiene buena sensibilidad y especificidad pero solo cuando se usa cinco días o más después de la aparición de la fiebre.

- La reacción cruzada con otros flavivirus circulantes, tales como encefalitis japonesa, encefalitis de Saint Louis y fiebre amarilla, no parece ser un problema, pero se obtuvieron algunos falsos positivos en los sueros de pacientes con malaria, leptospirosis e infección previa de Dengue. Se deben tener en cuenta estas limitaciones cuando se usen pruebas en regiones donde estos patógenos circulan concomitantemente. Se recomienda que las pruebas sean evaluadas contra un panel de sueros de enfermedades relevantes en una región en particular, antes de ser distribuidas al mercado. No es posible usar pruebas IgM para identificar los serotipos del Dengue, ya que estos anticuerpos presentan amplia reacción cruzada, incluso después de infecciones primarias. Recientemente, algunos autores han descrito un MAC-ELISA que podría permitir la determinación de serotipos, pero se requieren mayores evaluaciones.

3.11.2.4.2 ELISA IgG

- La prueba ELISA IgG se usa para la detección de infecciones por Dengue recientes o pasadas (si se recolectan sueros pareados dentro del período correcto). Esta prueba usa los mismos antígenos que la prueba MAC-ELISA. El uso de

ELISA para la captura de IgG (GAC) específico para envoltura y membrana permite la detección de anticuerpos IgG durante un período de 10 meses después de la infección. De acuerdo con la medición de ELISA IgG indirecto revestido de antígenos de envoltura y membrana los anticuerpos IgG duran toda la vida pero se pueden usar anticuerpos IgG con un aumento cuadruplicado o mayor en los anticuerpos IgG en sueros pareados de fase aguda y de convalecencia para documentar infecciones recientes. Los resultados de la prueba se correlacionan bien con la prueba de inhibición de la hemaglutinación. También se utiliza un método de inhibición de ELISA (EIM) para detectar anticuerpos IgG del Dengue para el diagnóstico serológico y la vigilancia de los casos de Dengue. Este sistema se basa en la competencia por los sitios de antígeno por parte de los anticuerpos IgG del Dengue en la muestra y en el conjugado humano IgG anti-Dengue.

- Este método se puede usar para detectar anticuerpos IgG en suero o plasma y muestras de sangre almacenadas en papel de filtro, y permite la identificación de un caso como infección primaria o secundaria por Dengue. En general, la ELISA IgG carece de especificidad dentro de los grupos del ser complejo de los flavivirus. Después de las infecciones virales, los anticuerpos recientemente producidos son menos ávidos que los anticuerpos producidos meses o años después de la infección.
- La avidéz de los anticuerpos se usa en algunos laboratorios para distinguir entre las infecciones primarias

y las secundarias del Dengue. Dichas pruebas no se usan extensamente y no están disponibles comercialmente.

3.11.2.4.3 Relación IgM/IgG

- Se puede usar una relación entre IgM/IgG específica para la proteína E/M del virus del Dengue para distinguir las infecciones primarias de las secundarias. Las pruebas ELISA de captura de IgM y de IgG son las más comunes para este propósito. En algunos laboratorios, la infección por Dengue se define como primaria si la relación de IgM/IgG es mayor de 1,2 (usando sueros del paciente a una dilución de 1/100) o de 1,4 (usando sueros del paciente a diluciones de 1/20). La infección es secundaria si la relación es menor de 1,2 o 1,4. Este algoritmo también ha sido adoptado por algunos proveedores comerciales. Sin embargo, las proporciones pueden variar de un laboratorio a otro, lo que indica la necesidad de una mejor estandarización en el rendimiento de la prueba.

3.11.2.4.4 IgA

- La detección positiva para IgA anti-Dengue en suero de acuerdo con la medición con ELISA de captura de IgA del virus anti-Dengue (AAC-ELISA), a menudo se presenta un día después que la de IgM. El título de IgA alcanza el pico cerca del día 8 después de la aparición de la fiebre y declina rápidamente hasta el día 40, cuando deja de ser detectable. No se encontraron diferencias en los títulos de IgA de los pacientes con infección primaria o secundaria. Aún cuando los valores de IgA generalmente son más bajos que los de IgM, tanto en suero como en saliva, los dos métodos se pueden realizar juntos para ayudar a interpretar la serología del Dengue. Este método no se usa con mucha frecuencia y requiere evaluación adicional.

3.11.2.4.5 Prueba de inhibición de la hemaglutinación

- La prueba de inhibición de la hemaglutinación se basa en la capacidad de los antígenos del Dengue de aglutinar eritrocitos de gansos o eritrocitos humanos tipo O con tripsina. Los anticuerpos anti-Dengue en suero pueden inhibir esta aglutinación y la prueba de inhibición de la hemaglutinación mide la potencia de esta inhibición. Las muestras de suero son tratadas con acetona o caolin para remover inhibidores no específicos de hemaglutinación, y luego son absorbidas con eritrocitos de gansos o humanos tipo O con tripsina para eliminar aglutininas inespecíficas. Se optimiza cada lote de antígenos y eritrocitos. El pH óptimo de cada hemaglutinina de Dengue requiere el uso de múltiples y diferentes reguladores de pH para cada serotipo. Para ser óptima, la prueba de inhibición de la hemaglutinación requiere sueros pareados obtenidos al momento de la hospitalización (agudo) y al ser dados de alta (convaleciente) o sueros pareados con un intervalo de más de siete días. La prueba no distingue entre infecciones causadas por flavivirus íntimamente relacionados (por ejemplo entre el virus del Dengue y el virus de la encefalitis japonesa o el del Nilo Occidental), ni entre isotipos de inmunoglobulina. La respuesta a una infección primaria se caracteriza por el bajo nivel de anticuerpos en el suero de la fase aguda extraídos antes del quinto día y, de allí en adelante, una elevación lenta de los títulos de anticuerpos IH. Durante las infecciones secundarias por Dengue, los títulos de anticuerpos IH se elevan rápidamente, excediendo generalmente de 1:1.280. Los valores inferiores, generalmente, se observan en el suero de pacientes convalecientes con respuestas primarias. (4)

3.11.2.5 Pruebas hematológicas

- El número de plaquetas y el hematocrito se miden frecuentemente durante las etapas agudas de la infección por Dengue. Estas mediciones se deben realizar con precaución utilizando reactivos, equipo y protocolos estandarizados.
- En la fiebre del Dengue se puede observar una caída por debajo de 100 000 por litro en el conteo de plaquetas, esta es una característica constante en la fiebre por Dengue hemorrágico. Generalmente, se observa trombocitopenia en el periodo entre el día 3 y el día 8 después de la aparición de la enfermedad.
- La hemoconcentración, calculada por un aumento del 20% o más en el hematocrito en comparación con los valores de la fase de convalecencia, sugiere hipovolemia debido a aumento de la permeabilidad vascular y extravasación de plasma. (4)
- En la actualidad, no hay marcadores clínicos ni de laboratorio sencillos que puedan predecir si un paciente con DF desarrollara FHD o Síndrome de choque por Dengue. Estudios previos han documentado proteinuria durante el curso de la fiebre de Dengue. En 1995, Garcia et al. Observó proteinuria en el 22% de pacientes con dengue, 38% de los cuales los obtuvieron durante los primeros 4 días del inicio de los síntomas constitucionales. En la actualidad, no hay marcadores clínicos ni de laboratorio sencillos que puedan predecir si un paciente con DF desarrollara FHD o Síndrome de choque por Dengue. (34)

Wills et al demostraron que entre los niños con DSS se reduce notablemente las concentraciones plasmáticas de proteínas de diferentes tamaños con un aumento correspondiente en la fracción de filtración urinaria de las mismas. Ellos sugirieron que un simple examen de proteínas en orina puede ser utilizado como un predictor

útil para el posterior desarrollo de DH y DS. Como la medida fisiológica de proteína excretada es menor de 0.20 g/mg por día, se considera insignificante la proteinuria de 0.06 g/mg a 0.19 g/mg y se considera proteinuria significativa 0.20 g/mg o mas. En pacientes con Fiebre por Dengue sin complicaciones no se desarrolló proteinuria significativa mientras que en el 96% de los pacientes con Dengue hemorrágico inminente y síndrome de choque si se desarrollo. Además, se desarrolló proteinuria máxima cerca del día de defervescencia. Esto corresponde con menor número de plaquetas así como con el periodo de que el síntoma constitucional, es decir la fiebre, desapareció. Se encontró una asociación estadísticamente significativa de un mayor grado de trombocitopenia con proteinuria significativa. Sin embargo, se dieron cuenta que la proteinuria es autolimitada y se resuelve en la resolución de la enfermedad. (34)

3.12 Tratamiento

3.12.1 Atención primaria y secundaria

En los niveles de atención primaria y secundaria los establecimientos de atención de la salud son los responsables de la evaluación y tratamiento según el triage de las urgencias o casos ambulatorios.

El triage es el proceso de clasificación rápida de pacientes inmediatamente después de su arribo al hospital o establecimiento de salud con el fin de identificar a los que presentan Dengue grave, los que presenten signos de alerta y los casos que no son urgentes.

Durante la fase febril temprana, a menudo no es posible predecir clínicamente si un paciente con Dengue evolucionará a Dengue grave ya que se pueden presentar diversas manifestaciones graves a medida que la enfermedad avanza en la fase crítica, y los signos de alerta son buenos indicadores de un mayor riesgo de desarrollar Dengue grave. Por lo tanto, el paciente debe ser avaluado medicamente todos los días en forma ambulatoria para detectar el progreso de la enfermedad

mediante la revisión cuidadosa de las manifestaciones del Dengue grave y signos de alerta. (4)

Enfoque por pasos para el manejo de Dengue

PASO 1: Evaluación general

Historia clínica, incluida la información sobre síntomas y la historia medica personal y familiar

Examen físico concluyendo evaluación física y mental completas

Investigación, incluidos los exámenes de laboratorio de rutina y el examen de laboratorio específico para el Dengue

PASO 2: Diagnóstico

Evaluación de la fase y gravedad de la enfermedad

PASO 3: Manejo

Notificación de la enfermedad

3.12.2 Centros de remisión

Los centros de remisión que reciben a pacientes con Dengue gravemente enfermos deben poder prestar atención inmediata a los casos referidos. Las camas deben ponerse a disposición de los pacientes que presentan criterios de hospitalización, incluso si se tienen que diferir los casos electivos. Si es posible, debe haber un área designada para el grupo de pacientes con Dengue y una unidad de cuidados especiales para poder hacer un seguimiento más estricto a aquellos pacientes en estado de choque. Estas unidades deben contar con médicos y enfermeros que hayan sido capacitados para reconocer a los pacientes de alto riesgo y para instaurar el tratamiento y seguimiento apropiados.

Se pueden usar diferentes criterios para decidir cuando transferir a un paciente a una unidad de cuidados especiales:

- Presentación temprana de choque (en día 2 o 3 de enfermedad)

- Extravasación de plasma, choque o ambas
- Pulso y presión arterial no detectables
- Sangrado masivo
- Sobrecarga de líquidos
- Deterioro de órganos como daño hepático, cardiomiopatía, encefalopatía, encefalitis y complicaciones inusuales

3.12.3 Tratamiento según los grupos A, B Y C

La organización mundial de la salud sugiere que las decisiones sobre el manejo según las manifestaciones clínicas y otras circunstancias, los pacientes pueden ser enviados a casa (grupo A), ser remitidos para manejo hospitalario (grupo B) o requerir tratamiento de emergencia y remisión urgente (grupo C). (4)

3.12.3.1 Grupo A

Pacientes que pueden ser enviados a casa

Son pacientes que pueden tolerar volúmenes adecuados de líquidos orales y orinar, por lo menos una vez cada seis horas y que no tienen ningún signo de alerta especialmente cuando la fiebre cede.

Los pacientes ambulatorios deben ser controlados diariamente para seguir la evolución de la enfermedad, como la disminución de número de leucocitos, disminución de fiebre, presencia de signos de alerta, hasta que estén fuera del periodo crítico. Los pacientes con un hematocrito estable pueden enviarse a casa después de haberles advertido que regresen al hospital inmediatamente si desarrollan cualquiera de los signos de alerta y que deben observar el siguiente plan de acción:

Estimular la ingestión de suero de rehidratación oral (SRO), jugos de fruta y otros líquidos que contengan electrolitos y azúcar para remplazar las pérdidas causadas por la fiebre y el vómito. La ingestión adecuada de líquidos puede reducir el número de hospitalizaciones.

Administrar paracetamol para la fiebre alta si el paciente se siente incómodo. El intervalo de la dosis de paracetamol no debe ser menor de seis horas. Utilizar medios físicos para reducir la temperatura corporal. No se debe administrar ácido acetil salicílico (aspirina), ibuprofeno, ni otros medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINES) ya que estos medicamentos pueden agravar la gastritis o el sangrado; el ácido acetil salicílico puede asociarse con Síndrome de Reye.

Instruir a quienes los cuiden que el paciente debe ser llevado inmediatamente al hospital si ocurre cualquiera de las siguientes condiciones: no hay mejoría clínica, hay deterioro cerca de la hora de la disminución de la fiebre, dolor abdominal intenso, vómito persistente, extremidades frías y húmedas, letargo o irritabilidad o agitación, sangrado que se manifieste en heces negras o vómito de color café o que no orine en más de 4 o 6 horas.

Los prestadores de atención médica deben controlar diariamente a los pacientes que se envían a casa para comprobar el patrón de temperatura, volumen de ingestión y pérdida de líquidos, producción de orina (volumen y frecuencia), presencia de signos de alerta, señales de extravasación de plasma o sangrado, valores del hematocrito o del conteo de leucocitos y plaquetas. (4)

3.12.3.2 Grupo B

Pacientes que deben remitirse para el manejo hospitalario

Los pacientes pueden requerir hospitalización en un centro de atención secundaria para observación estricta, especialmente a medida que se acerca la fase crítica. Incluye a los pacientes con signos de alerta, aquellos con condiciones coexistentes que pueden complicar el Dengue o su manejo (como embarazo, infancia, edad avanzada, obesidad, diabetes mellitus, falla renal, enfermedades hemolíticas crónicas) y aquellos con ciertas condiciones sociales como vivir solos o lejos de un establecimiento médico sin medios confiables de transporte.

Si el paciente presenta Dengue con signos de alerta, el plan de acción debe ser el siguiente:

Obtener un hematocrito de referencia antes de la terapia de líquidos y proporcionar solamente soluciones isotónicas. Iniciar con 5 a 7 ml/kg por hora durante las primeras dos horas, luego reducir a 3 a 5 ml/kg por hora durante las segundas dos horas luego reducir a 2 a 3 ml/kg por hora o menos según sea la respuesta clínica.

Evaluar nuevamente el estado clínico y repetir el hematocrito. Si el hematocrito permanece igual o el aumento es mínimo, continuar con la misma tasa de aplicación de 2 a 3 ml/kg por hora durante otras dos horas. Si los signos vitales están empeorando y el hematocrito está subiendo rápidamente, aumentar la tasa a 5 a 10 ml/kg por hora durante la siguiente hora. Volver a evaluar el estado clínico, repetir el hematocrito y revisar las tasas de infusión de líquido como responda.

Administrar el mínimo volumen de líquidos intravenosos requerido para mantener una buena perfusión y producción de orina, aproximadamente de 0,5 ml/kg por hora. Los líquidos intravenosos generalmente solo se necesitan por 24 a 48 horas. Reducir gradualmente los líquidos intravenosos cuando disminuye la tasa de extravasación de plasma hacia el final de la fase crítica. Esto está indicado por la producción de orina, por la ingestión oral de líquidos adecuada o por una disminución del hematocrito por debajo del valor de la línea basal en un paciente estable.

Los prestadores de atención médica deben controlar estrictamente a los pacientes con signos de alerta hasta que termine el período de riesgo. Se debe mantener un balance detallado de los líquidos. Los parámetros que deben ser controlados incluyen los signos vitales y la perfusión sanguínea periférica cada 1 a 4 horas hasta que el paciente esté fuera de la fase crítica, producción de orina cada 4 a 6 horas, hematocrito antes del remplazo de líquidos y después de ellos, luego cada 6 a 12 horas, glicemia

y otras funciones orgánicas como pruebas de función renal y hepática, perfil de coagulación, según lo indicado.

Si el paciente tiene Dengue sin signos de alerta, el plan de acción debe ser el siguiente:

Estimular la ingestión de líquidos orales, si no los tolera se debe iniciar terapia de líquidos intravenosos con soluciones isotónicas según tasas de mantenimiento. Para pacientes obesos o con sobrepeso utilizar el peso corporal ideal para el cálculo de la infusión de líquidos. Los pacientes pueden ser capaces de ingerir líquidos orales después de algunas horas de terapia de líquidos intravenosos. Por lo tanto es necesario revisar frecuentemente la infusión de líquidos. Administrar el volumen mínimo requerido para mantener una buena perfusión y producción de orina. Los líquidos intravenosos generalmente solo se necesitan durante 24 a 48 horas.

Los prestadores de atención médica deben controlar estrictamente a los pacientes para comprobar el patrón de temperatura, el volumen de ingestión y pérdidas de líquidos, la producción de orina, volumen y frecuencia, la presencia de signos de alerta, el valor del hematocrito y de los conteos de leucocitos y plaquetas. Se pueden practicar otras pruebas de laboratorio como pruebas de función hepática y renal, dependiendo del panorama clínico y de las facilidades del hospital o centro de salud. (4)

3.12.3.3 Grupo C

Pacientes que requieren tratamiento de emergencia de remisión urgente cuando tienen Dengue grave.

Son los pacientes que requieren tratamiento de emergencia y remisión urgente cuando están en la fase crítica de la enfermedad, es decir, cuando presentan:

- Extravasación importante de plasma que conduce a choque por Dengue, acumulación de líquidos con insuficiencias respiratorias o ambas

- Hemorragias masivas
- Deterioro orgánico grave como daño hepático, insuficiencia renal, cardiomiopatía, encefalopatía o encefalitis

Todos los pacientes con Dengue grave deben ser hospitalizados con acceso a las unidades de cuidados intensivos y transfusiones de sangre. La reanimación justificada con líquidos intravenosos es esencial y generalmente la única intervención que se requiere. La solución de cristaloides debe ser isotónica y el volumen debe ser solo el suficiente para mantener una circulación efectiva durante el periodo de la extravasación de plasma. Las pérdidas de plasma se deben remplazar inmediata y rápidamente con soluciones isotónicas de cristaloides o en el caso de choque con hipotensión, soluciones de coloides. Si es posible se deben obtener los valores de hematocrito antes de la reanimación con líquidos y después de ella.

El remplazo de pérdidas mayores de plasma debe ser continuo para mantener una circulación efectiva durante 24 a 48 horas. Para los pacientes obesos o con sobrepeso, se debe utilizar el peso corporal ideal para calcular las tasas de infusión de líquidos. Se debe realizar prueba de grupo sanguíneo y de compatibilidad para todos los pacientes con choque. La transfusión de sangre solo se debe realizar en los casos con sangrado sospechoso o masivo.

La reanimación con líquidos debe estar claramente separada de la administración de líquidos simples. Esta es una estrategia en la que se administran mayores volúmenes de líquidos durante un lapso de tiempo limitado bajo estricto control para evaluar la respuesta del paciente y evitar el desarrollo de edema pulmonar. El grado de déficit de volumen intravascular varía en el choque por Dengue. La ingestión es generalmente mayor que la producción y la relación entre ingestión y producción no es de utilidad para determinar las necesidades de reanimación con líquidos durante este período.

Las metas de la reanimación con líquidos incluyen mejorar la circulación central y periférica disminuyendo la taquicardia mejorando la presión arterial y el volumen de pulso, extremidades tibias y rosadas y el tiempo de llenado capilar menor de dos segundos; y mejorar la perfusión de órganos, con un nivel de conciencia estable (más alerta o menos agitado), producción de orina mayor o igual a 0.5 ml/kg por hora, lo cual disminuye la acidosis metabólica. (4)

3.12.4 Tratamiento del choque

El plan de acción para tratar a los pacientes con choque compensado es el siguiente:

Iniciar la reanimación con líquidos con soluciones isotónicas de cristaloides de 5 a 10 ml/kg por hora durante la primera hora, luego se debe evaluar nuevamente la condición del paciente evaluando signos vitales, llenado capilar, hematocrito y producción de orina. Los pasos subsiguientes dependen de la situación.

Si la condición del paciente mejora, los líquidos intravenosos se deben reducir gradualmente a 5 a 7 ml/kg por hora durante la siguiente hora, luego de 3 a 5 ml/kg por hora durante las siguientes dos horas, luego de 2 a 3 ml/kg por hora, y luego según el estado hemodinámico, el cual puede mantenerse hasta por 24 a 48 horas.

Si los signos vitales todavía se encuentran inestables (choque persistente), se debe revisar el valor del hematocrito después del primer bolo. Si el hematocrito aumenta o todavía permanece elevado con más de 50%, se debe repetir un segundo bolo de solución de cristaloides a 10 a 20 ml/kg por hora durante la siguiente hora. Si después de este segundo bolo se observa mejoría, reducir la tasa a 7 a 10 ml/kg por hora durante la siguiente hora y luego continuar reduciendo según lo indicado anteriormente. Si el valor del hematocrito disminuye en comparación con el valor del hematocrito inicial a menos de 40% en niños y mujeres adultas y menos de 45% en hombres adultos, esto es indicativo de sangrado y de la necesidad de practicar pruebas de compatibilidad y transfundir sangre lo más pronto posible.

Se pueden necesitar administrar más bolos de soluciones de cristaloides o coloidales durante las próximas 24 a 48 horas.

Los pacientes con choque e hipotensión se deben manejar con mayor vigor. El plan de acción para tratar a los pacientes con choque e hipotensión es el siguiente: Inicie la reanimación con líquidos intravenosos con solución de cristaloides o coloides a 20ml/kg con un bolo administrado en 15 minutos para sacar al paciente del choque lo más rápidamente posible.

Si la condición del paciente mejora, administre una infusión de cristaloides o coloides de 10 ml/kg por hora durante una hora. Luego continúe con una infusión de cristaloides y reduzca gradualmente a 5 a 7 ml/kg por hora durante las siguientes dos horas, luego a 3 a 5 ml/kg por hora durante las siguientes dos horas y luego a 2 a 3 ml/kg por hora o menos, lo que se puede mantener hasta por 24 a 48 horas.

Si los signos vitales todavía están inestables (choque persistente), analice el hematocrito obtenido antes del primer bolo. Si el hematocrito era bajo, menor de 40% en niños y mujeres adultas, menor de 45% en hombres adultos, es indicativo de sangrado y de la necesidad de practicar pruebas de compatibilidad sanguínea y se debe transfundir sangre lo más pronto posible.

Si el hematocrito era alto en comparación con el valor de línea basal, cambie los líquidos intravenosos a soluciones de coloides de 10 a 20 ml/kg como un segundo bolo en 30 minutos a una hora. Después del segundo bolo, evalúe nuevamente al paciente. Si la condición mejora, reduzca la tasa a 7 a 10 ml/kg por hora por una hora, luego cambie nuevamente de cristaloides y reduzca la tasa de infusión según lo que se indicó anteriormente. Si la condición todavía es inestable repita el hematocrito después del segundo bolo.

Si el hematocrito disminuye con respecto al valor anterior, menos de 40% en niños y mujeres adultas o menor de 45% en hombres adultos, esto es indicativo de sangrado y de la necesidad de realizar pruebas de compatibilidad y transfundir sangre lo más pronto posible. Si el hematocrito aumenta con respecto al valor anterior o permanece muy alto, mayor de 50%, continúe con soluciones de

coloides a 10 a 20 ml/kg como un tercer bolo durante una hora. Después de esta dosis, reduzca la tasa a 7 a 10 ml/kg por hora por una hora, luego cambie nuevamente a solución cristaloides y reduzca la tasa de infusión según lo que se indicó anteriormente cuando mejore la condición del paciente.

Es factible que se pueda necesitar la administración de más bolos de líquidos intravenosos en las siguientes 24 horas. La tasa y el volumen de cada bolo de infusión deben ajustarse a la respuesta clínica. Los pacientes con Dengue grave deben hospitalizarse en el área de cuidados intensivos.

A los pacientes con choque por Dengue se les debe controlar frecuentemente hasta que pase el período de peligro. Se debe mantener un balance detallado de toda la ingestión y eliminación.

Los parámetros que se deben controlar incluyen los signos vitales y la perfusión periférica cada 15 a 30 minutos hasta que el paciente salga de choque, luego cada una a dos horas. En general mientras mayor sea la tasa de infusión de líquidos, mayor debe ser la frecuencia de controles y del examen del paciente con el fin de evitar la sobrecarga de líquidos, garantizando al mismo tiempo el reemplazo adecuado de volumen.

Si hay recursos disponibles, al paciente con Dengue se le debe colocar una venoclisis tan pronto como sea posible. La razón es que en los estados de choque el estimativo de la presión arterial utilizando un manguito inflable es generalmente inexacto. El uso de un catéter arterial permanente permite mediciones continuas y reproducibles de presión arterial y la obtención frecuente de muestras de sangre, para basar las decisiones relacionadas con la terapia. El control mediante electrocardiograma (ECG) y la oximetría de pulso deben estar disponibles en la unidad de cuidados intensivos.

La producción de orina se debe evaluar regularmente, cada hora hasta que el paciente salga de choque, luego cada una a dos horas. El uso continuo de una sonda uretral permite realizar un control estricto de la producción de orina. Una producción de orina aceptable sería, aproximadamente de 0.5 ml/kg por hora.

Se debe controlar el valor del hematocrito antes de la administración de los bolos de líquido y después de ellos hasta que el paciente se encuentre estable, luego cada cuatro a seis horas. Además, se debe realizar control de los gases arteriales y venosos del lactato y del dióxido total de carbono o de bicarbonato cada 30 minutos a una hora hasta que el paciente se encuentre estable, luego según lo que se indicó anteriormente. Glicemia antes de la reanimación con líquidos y repetir según lo que se indicó anteriormente y otras funciones orgánicas como pruebas de función renal y hepática y perfil de coagulación, antes de la reanimación y según lo que se indicó anteriormente.

Los cambios de los valores del hematocrito son una guía útil para el tratamiento. Sin embargo los cambios se deben interpretar en conjunto con el estado hemodinámico, la respuesta clínica a la terapia de líquidos y el balance ácido base.(4)

3.12.4.1 Tratamiento de las complicaciones hemorrágicas

Cualquier paciente con Dengue puede presentar sangrado de las mucosas, pero si el paciente permanece estable con reanimación o reemplazo de líquidos, se debe considerar como un sangrado menor. El sangrado generalmente mejora rápidamente durante la fase de convalecencia. En los pacientes con trombocitopenia profunda, se debe garantizar el reposo estricto en cama y la protección contra el trauma para reducir el riesgo de sangrado. No se debe aplicar inyecciones intramusculares para evitar hematomas. Se debe observar que la transfusión profiláctica de plaquetas para la trombocitopenia intensa en pacientes que de otra forma están hemodinámicamente estables, no ha demostrado ser efectiva y no es necesaria.

Si se presenta sangrado masivo generalmente proviene del tracto gastrointestinal o de la vagina en mujeres adultas. El sangrado interno puede no ser evidente durante muchas horas hasta que se eliminen las primeras heces negras.

Los pacientes en riesgo de sangrado masivo son aquellos que:

- Se encuentran en choque prolongado o resistente al tratamiento
- Se encuentran en choque con hipotensión e insuficiencia, renal o hepática, o acidosis metabólica grave y persistente
- Se han administrado agentes antiinflamatorios no esteroideos
- Tienen enfermedad de úlcera péptica preexistente
- Están en terapia con anticoagulantes
- Presentan cualquier forma de trauma incluida la inyección intramuscular
- Presentan condiciones hemolíticas que están en riesgo de hemólisis aguda con hemoglobinuria y requieren transfusión de sangre
- El sangrado intenso se puede reconocer por:
 - Sangrado aparente persistente o grave en presencia de estado hemodinámico inestable independientemente del valor del hematocrito
 - Una disminución en el hematocrito después de la reanimación con líquidos junto con un estado hemodinámico inestable
 - Choque persistente al tratamiento que no responde a la reanimación con líquidos
 - Acidosis metabólica persistente o peor con una presión arterial sistólica bien mantenida o sin ella, especialmente en aquellos pacientes con abdomen blando y distensión.

La transfusión de sangre salva la vida y se debe administrar tan pronto como se sospeche o se tenga conocimiento del sangrado masivo. No se debe esperar a que el hematocrito disminuya demasiado antes de decidir hacerla ya que el hematocrito menor de 30% como factor indicativo de transfusión de sangre según se recomienda en la Surviving sepsis campaign Guideline (Guía de la Campaña de Supervivencia de Septicemia), no aplica al Dengue grave. Esto se debe a que en el Dengue, el sangrado

usualmente ocurre después de un período de choque prolongado que es seguido por extravasación de plasma. Durante la extravasación de plasma, el hematocrito aumenta a valores relativamente altos antes del inicio del sangrado masivo. Cuando ocurre el sangrado, el hematocrito cae desde este valor alto. Como consecuencia, los valores del hematocrito no pueden ser tan bajos en la ausencia de la extravasación de plasma. (4)

El plan de acción para el tratamiento de las complicaciones hemorrágicas es el siguiente:

Administre de 5 a 10 ml/kg de glóbulos rojos frescos empacados o 10 a 20 ml de sangre completa fresca a una tasa apropiada y observe la respuesta clínica. Es importante que se administre sangre completa fresca, o glóbulos rojos frescos. El suministro de oxígeno a nivel tisular es óptimo con niveles altos de 2,3 difosfoglicerato (2,3 DPG). La sangre almacenada pierde 2,3 DPG, y estos niveles bajos impiden la capacidad de la hemoglobina para liberar el oxígeno, lo que da como resultado hipoxia funcional del tejido. Una buena respuesta clínica incluye el mejoramiento del estado hemodinámico y del balance ácido-base.

Considere la posibilidad de repetir la transfusión de sangre si existe pérdida adicional de sangre o si no se da el incremento apropiado del valor en el hematocrito después de la transfusión de sangre. (4)

3.12.4.2 Tratamiento de las complicaciones

3.12.4.2.1 Sobrecarga de líquidos

La sobrecarga de líquidos con grandes derrames pleurales y ascitis es una causa común de insuficiencia respiratoria aguda en el Dengue grave. Las causas de sobrecarga de líquidos son:

- Exceso de líquidos intravenosos o administración demasiado rápida

- Uso incorrecto de las soluciones hipotónicas en lugar de soluciones isotónicas de cristaloides
- Uso inapropiado de grandes volúmenes de líquidos intravenosos en pacientes con sangrado masivo no reconocido
- Transfusión inapropiada de plasma fresco congelado, concentrados de plaquetas y crioprecipitados
- Continuación de líquidos intravenosos después que se hayan resuelto la extravasación de plasma de 24 a 48 horas a partir de la disminución de la fiebre
- Condiciones mórbidas preexistentes, tales como enfermedad cardíaca congénita o isquémica, enfermedades pulmonares y renales crónicas,

Las primeras características clínicas de sobrecarga de líquidos son:

- Insuficiencia respiratoria, dificultad para respirar
- Respiración rápida
- Retracción de la cavidad torácica
- Jadeo en lugar de crepitaciones
- Grandes derrames pleurales
- Ascitis tensa

Elevación de la presión venosa yugular

Las características clínicas tardías son:

- Edema pulmonar, expectoración con esputo rosado o espumoso con crepitaciones o sin ellas, cianosis

- Choque irreversible, insuficiencia cardiaca en combinación o no con hipovolemia continua

El plan de acción para el tratamiento de la sobrecarga de líquidos es el siguiente:

- Se debe administrar terapia de oxígeno inmediatamente

Se debe suspender la terapia de líquidos intravenosos durante la fase de convalecencia lo cual permite que el líquido en las cavidades pleurales y peritoneales regresen al compartimento intravascular, esto resulta en diuresis y resolución de derrame pleural y ascitis. (4)

Tratamiento de apoyo y terapia adyuvante

El tratamiento de apoyo y la terapia adyuvante pueden necesitarse en el Dengue grave y esto debe incluir:

- Terapia de reemplazo renal con preferencia a hemodiálisis venovenosa continua, ya que la diálisis peritoneal tiene el riesgo de sangrado
- Terapia vasopresora e inotrópica como medidas temporales para prevenir la hipotensión potencialmente fatal en el choque por Dengue y durante la inducción para intubación, mientras se está llevando a cabo la corrección de volumen intravascular
- Tratamiento adicional del deterioro de órganos como compromiso hepático grave, encefalopatías o encefalitis
- Tratamiento adicional de anomalías cardíacas que se pueden presentar como los trastornos de conducción.(4)

A. MEDIDAS PREVENTIVAS

1. Educar a la población y alentar las medidas para eliminar, destruir y controlar los hábitats de las larvas de los vectores, que en caso del *Aedes Aegypti* suelen ser recipientes de agua

cerca o en el interior de las viviendas, por ejemplo, neumáticos viejos, floreros o recipientes para alimentos o agua desechados.

2. Hacer estudios en las comunidades para precisar la densidad de población de mosquitos vectores, reconocer los hábitats con mayor producción de larvas, impulsar y poner en marcha programas para su eliminación, control y tratamiento con larvicidas apropiados.
3. Protección personal contra picaduras de mosquitos de actividad diurna mediante el empleo de repelentes, mosquiteros y ropas protectoras.(32)
4. Hay vacunas efectivas disponibles contra una variedad de serotipos de virus del Dengue.(33)

B. CONTROL DEL PACIENTE, DE LOS CONTACTOS Y AMBIENTE INMEDIATO:

1. Notificación a la autoridad local de salud: notificación obligatoria de las epidemias, notificación de los individuales clase 4.
2. Aislamiento: precauciones pertinentes para la sangre. Evitar el acceso de los mosquitos de actividad diurna a los pacientes hasta que ceda la fiebre, colocando mayas de mosquitero en la habitación del enfermo o un mosquitero sobre la cama, de preferencia impregnada de insecticida o bien rociando las habitaciones con insecticida activo contra las formas adultas o tenga acción residual.
3. Desinfección concurrente: no corresponde
4. Cuarentena: no corresponde

5. Inmunización de los contactos: no corresponde. Si el Dengue ocurre cerca de posibles puntos selváticos de fiebre amarilla, inmunizar a la población contra esta última porque el vector urbano de las dos enfermedades es el mismo.
6. Investigación de los contactos y de la fuente de infección: investigar el sitio de residencia del paciente durante las dos semanas previas al comienzo de la enfermedad y buscar casos que no se hallan notificado o diagnosticado.
7. Tratamiento específico: medidas de sostén, entre ellas la rehidratación oral. El ácido acetil salicílico (aspirina) está contraindicado porque puede favorecer las hemorragias.(32)
8. Buscar y eliminar áreas de reproducción de *Aedes Aegypti* en territorio urbano(33)

C. MEDIDAS EN CASO DE EPIDEMIA:

1. Buscar y destruir los mosquitos *Aedes* en las viviendas y eliminar y aplicar larvicida en todos los posibles hábitats de larvas de *Aedes Aegypti*.
2. Las personas que estén expuestas a la picadura de los vectores deberán utilizar repelentes de mosquitos (32).

D. REPERCUSIONES EN CASO DE DESASTRE:

Las epidemias pueden ser extensas y afectar a un elevado porcentaje de la población. (32)

E. MEDIDAS INTERNACIONALES:

Hacer cumplir los acuerdos internacionales destinados a detener la propagación de *a. Aegypti* por barcos, aviones, o transportes terrestres. Mejorar la vigilancia internacional y el intercambio de datos entre países. (32)

3.13 Vectores

Los diferentes serotipos del virus del Dengue se transmiten a los humanos mediante la picadura de mosquitos *Aedes* infectados, principalmente el *Aedes Aegypti*. Este mosquito es una especie tropical y subtropical ampliamente distribuida alrededor del mundo, sobre todo en las latitudes 35N y 35S. Estos límites geográficos corresponden aproximadamente a un invierno isotérmico de 10° C. El *Aedes Aegypti* también se ha encontrado en áreas tan al norte como 45° de latitud pero no sobreviven los inviernos. Además debido a las temperaturas es raro encontrar el *Aedes* por arriba de 1.000 metros sobre el nivel del mar. Las etapas inmaduras se encuentran en hábitats cubiertos de agua, principalmente en recipientes artificiales estrechamente asociados con viviendas humanas y a menudo bajo techo. Los estudios sugieren que la mayoría de las hembras de *Aedes Aegypti* pasan su período de vida en las casas o alrededor de ellas donde emergen como adultos. Esto significa que las personas y no los mosquitos, trasladan rápidamente el virus dentro de las comunidades y entre ellas. Los brotes de Dengue también se han atribuido a *Aedes Albopictus*, *Aedes polynesiensis* y varias especies del complejo *Aedes scutellaris*. Cada una de estas especies tiene ecología, conducta y distribución geográfica determinadas. En décadas recientes, *Aedes Albopictus* se ha propagado de Asia a África, las Américas y Europa, con la notable ayuda del comercio internacional de llantas usadas, en las cuales se depositan los huevos cuando contienen agua de lluvia. Los huevos pueden permanecer viables durante muchos meses en ausencia de agua. (4)

Según un estudio realizado en puerto rico, se evidenció que las hembras adultas de *Aedes Aegypti* no se concentran en determinadas zonas de los barrios en las ciudades sin importar la temperatura, la cantidad de lluvia o la altitud de las ciudades, lo cual es lamentable; ya que no se puede estratificar en áreas con distintas densidades de mosquitos que simplifiquen el control de operaciones de vectores (35)

3.13.1 Género *Aedes*

Se diferencia claramente por el abdomen de la hembra, que termina aguzado, con dos cercos largos. Los machos se distinguen de otros géneros por algunas características del aparato genital.

Comprende varios subgéneros; uno de los más interesantes es el *Stegomyia*, de aspecto típico, por su ornamentación de escamas sedosas y plateadas.

3.13.1.1 *Aedes (Stegomyia) aegypti*

Denominado frecuentemente *Stegomyia fasciata*; es de pequeño tamaño y su tórax lleva dibujado plateado en forma de lira en el dorso. Las patas tienen anillos blancos y negros muy definidos. En reposo suelen agitar las dos patas posteriores en un movimiento alternativo de vaivén.

Es uno de los mosquitos más característicamente domésticos, y puede desarrollarse íntegramente sin abandonar las casas. En concordancia con este hábitat, se halla perfectamente adaptado a estas condiciones ambientales. Es muy ágil y vivaz y para reposar, en vez de hacerlo abiertamente, como las demás especies de anófeles y *Culex*, escoge cuidadosamente los rincones más ocultos detrás de los muebles, posándose en las ropas oscuras o debajo de las camas, o sea en lugares donde es muy difícil advertirlos.

La hembra, después de fecundada, realiza su primera toma de sangre durante el día, pero en lo sucesivo sus costumbres se vuelven nocturnas, aprovechando las horas de reposo y oscuridad para alimentarse.

El vuelo es más silencioso que el de los mosquitos comunes, e incluso se ha llegado a negar que produjera zumbido; no obstante, emiten un sonido muy agudo, aunque apenas perceptible. La picadura es muy dolorosa para las personas. Los animales, sobre todo las aves de corral, son frecuentemente víctimas de la voracidad de esta especie, que se nutre ávidamente sobre ellas. Este mosquito es propio de climas cálidos, y actualmente está esparcido por todos los continentes e islas comprendidas entre los 40° de latitud N. y 40° de latitud S. Sin embargo, por requerir ambientes húmedos, sólo habita las costas y las orillas de los ríos. La puesta la efectúa en los recipientes domésticos más variados. Lo mismo puede hacerla en un vaso abandonado con agua que en toneles, alcantarillas, aguas salobres o salitrosas, etc. No necesita la luz solar para evolucionar. En general, la

puesta no se hace directamente sobre el agua, sino en las paredes de los recipientes, ligeramente por encima de su nivel; de esta forma, se mantienen los huevos sin verificar su eclosión hasta que se añade de nuevo agua. Los huevecillos son capaces de resistir la desecación durante largos períodos, a condición de haber estado unas horas bañados por el agua, o bien con un grado de humedad muy elevado.

En nuestros climas es en esta fase, precisamente, en la que atraviesa el invierno, para dar origen a las nuevas generaciones del año siguiente. La larva tiene un color blanquecino, con el sifón oscuro por regla general; este órgano es muy corto, con un pelo en haz de dos o tres ramas a cada lado, hacia su mitad. La pilosidad es muy escasa y con tendencia a ser simple.

La larva se distingue por su vivacidad. Basta que una leve sombra atraviese la superficie del agua mientras están respirando, para que inmediatamente descendan al fondo, no saliendo de nuevo hasta transcurridos unos minutos. Esto explica que pasen inadvertidas, incluso en tinajas de las que se recoge agua con mucha frecuencia, aunque estén repletas de estos insectos.

Su desarrollo es muy rápido, y se cumple en poco más de una semana; el huevo se incuba en un plazo de veinticuatro a treinta y seis horas, la larva evoluciona en seis o siete días, y bastan cuarenta y ocho horas para finalizar el estado de pupa. (36)

3.14 Período de incubación

El período de incubación es usualmente corto, varía de 3 a 14 días. (33)

3.15 Métodos de control

3.15.1 Vigilancia Epidemiológica

La vigilancia epidemiológica puede servir para identificar áreas de alta densidad de infestación o períodos de aumento en la población de mosquitos. La vigilancia de la susceptibilidad de la población del vector al insecticida, también debe formar parte integral de cualquier programa que use insecticidas.

La metodología más común de vigilancia utilizada emplea procedimientos para el muestreo de larvas en lugar de capturas de 3 huevos o mosquitos adultos. La unidad básica de muestreo es la casa o local, donde se realizan búsquedas sistemáticas para detectar recipientes que contienen agua. Los recipientes se inspeccionan para detectar la presencia de larvas de mosquito, pupas y restos de larvas y pupas. La búsqueda se puede dar por terminada tan pronto como se encuentren larvas de Aedes o bien puede continuar hasta que se hayan inspeccionado todos los recipientes. Se necesita el análisis de 3 laboratorios para confirmar la especie. Los siguientes tres índices se utilizan regularmente para registrar los niveles de infestación de Aedes Aegypti (31)

- Índice de casa (local) (IC): Porcentaje de casas infestadas con larvas, pupas o ambas.

CI = Casas infestadas X 100/casas inspeccionadas

- Índice de recipiente (IR): Porcentaje de recipientes que contienen agua y están infestados con larvas o pupas

IR = Recipientes positivos X 100/recipientes inspeccionados

- Índice de Breteau (IB): Número de recipientes positivos por cada 100 casas inspeccionadas.

IB = Número de recipientes positivos X 100 casas inspeccionadas

El índice de casa se ha utilizado más ampliamente para medir los niveles de población, pero no toma en cuenta el número de recipientes positivos ni la productividad de dichos recipientes. El índice de recipientes sólo brinda información de la proporción de recipientes que mantienen agua y que son positivos. El índice de Breteau establece una relación entre recipientes positivos y casas, y se considera el índice más informativo pero este también es incapaz de medir la productividad del recipiente. Sin embargo, es posible obtener un perfil de las características del hábitat larvario mediante el registro simultáneo de la abundancia relativa de los diferentes tipos de recipientes, ya sean en sitios potenciales o reales de producción de mosquitos, mientras se recopila la información para calcular el índice. Estos datos son muy importantes pues nos permiten definir hacia donde enfocar los esfuerzos del control de larvas en el

manejo o eliminación de los hábitats más comunes y para la orientación de mensajes educativos dirigidos a las iniciativas de base comunitaria.

Hay que tomar en cuenta que los índices larvarios son un pobre indicador de la producción de mosquitos adultos. Esto tiene implicaciones muy importantes puesto que, para los sitios con iguales índices larvarios pero diferentes perfiles de recipiente, la abundancia de adultos y, por ende, las capacidades de transmisión, pueden ser muy distintas.

Se utiliza la inspección de pupas/demográfica para identificar los recipientes con las mayores tasas de aparición de mosquitos. Puede ser la base para un uso óptimo de recursos limitados ya que su objetivo es selectivo para la reducción de fuentes u otras intervenciones de control de vectores. Es uno de los métodos para identificar estos tipos de recipientes, que son más importantes desde el punto de vista epidemiológico y, por lo tanto, pueden considerarse una herramienta de investigación operativa. El método mide el número total de pupas en diferentes clases de recipientes en una comunidad determinada. Estas inspecciones requieren mucho más trabajo y esfuerzo que las inspecciones de larvas ya mencionadas y no se conciben para la vigilancia rutinaria de poblaciones de *Aedes Aegypti*.

La captura pasiva de larvas y pupas es un método que también ha sido utilizado para la vigilancia epidemiológica del mosquito. Se han usado trampas de embudo para tomar muestras de las especies de *Aedes*, consistentes en un embudo adherido a una botella que se invierte a la entrada y salida de la superficie de agua donde flota. La calibración del dispositivo, usando números conocidos de larvas de *Aedes Aegypti* permite que se calcule el tamaño de la población larvaria. La trampa de embudo captura una menor población de pupas debido a que estas son menos activas que las larvas. (4)

Otros métodos para la vigilancia del mosquito incluyen el muestreo de la población de mosquitos adultos, capturas en el lugar donde se posan, capturas en

reposo y con trampas adhesivas y muestreos de ovoposición, pero son menos utilizados pues brindan resultados poco confiables y algunos métodos pueden presentar un costo elevado.

Una de las operaciones más importantes para el control epidemiológico del Dengue es la susceptibilidad inicial y continua del vector a insecticidas específicos, ya que es fundamental para las operaciones de larvicidas o adulticidas. Los procedimientos estándares y kits de bioensayo de la OMS están disponibles para determinar la susceptibilidad o resistencia de las larvas de mosquitos y mosquitos adultos a los insecticidas. Es importante que la susceptibilidad y resistencia sea medida con carácter constante ya que el desarrollo de la resistencia puede conducir a fallas en el programa de control a menos que sea cuidadosamente controlado y se decida oportunamente usar insecticidas alternos o estrategias de control.

Existen diversas estrategias de muestreo las cuales se deberán llevar a cabo dependiendo de cada caso especial. Las inspecciones de larvas en todas las casas (censo), sólo se justifican en condiciones excepcionales y cuando el objetivo es la erradicación del vector y los niveles de infestación se han reducido a niveles muy bajos. El muestreo no debe estar orientado solamente a medir niveles de infestación pues resultaría esto en una pérdida de dinero. El número de casas por inspeccionar debe basarse en los recursos disponibles, el nivel de precisión de resultados deseado y el número total de casas en el sitio. El tamaño de la muestra para inspecciones de rutina se puede calcular mediante métodos estadísticos basados en el nivel de infestación esperado y el nivel deseado de confianza de los resultados. (37)

3.15.2 Vigilancia del vector

La prevención o reducción de la transmisión del virus del Dengue depende enteramente del control de los mosquitos vectores o la interrupción del contacto humano – vector. Las actividades para controlar la transmisión deben estar dirigidas a *Aedes Aegypti* en los hábitats de sus etapas inmaduras y adultas en las

viviendas y alrededores, así como en otros lugares donde se presenta el contacto humano – vector. *Aedes Aegypti* prolifera en los recipientes llenos de agua para determinados propósitos en las viviendas, tal es el caso de aquellos que se usan para el almacenamiento de agua doméstica y para plantas decorativas, así como en hábitats expuestos y llenados con la lluvia que incluyen llantas usadas, recipientes desechables de alimentos y bebidas, canales obstruidos y edificios en construcción. Generalmente estos mosquitos no vuelan lejos, la mayoría permanece a menos de 100 metros del lugar donde emergieron. Se alimentan casi exclusivamente de los humanos y principalmente durante las horas diurnas, tanto en interiores como en exteriores.

El manejo integrado de vectores es el método estratégico para el control de vectores promovido por la OMS, el control de vectores del Dengue se define como un proceso racional de toma de decisiones para el uso óptimo de los recursos para el control de vectores. El manejo integrado de vectores incluye los siguientes elementos en el proceso del manejo:

Cabildeo, movilización social y legislación: la promoción de estos principios en el desarrollo de las políticas de todas las agencias, organizaciones pertinentes y la sociedad civil, el establecimiento o fortalecimiento de controles legislativos y de regulación para la salud pública y el fortalecimiento de las comunidades (37)

Colaboración dentro del sector salud y con otros sectores: la consideración de todas las opciones para la colaboración dentro de los sectores públicos y privados y entre ellos, la planificación y toma de decisiones delegadas al nivel administrativo más bajo posible y el fortalecimiento de la comunicación entre los diseñadores de políticas, directores de programas para el control de enfermedades transmitidas por vectores y otros socios clave.

Enfoque integrado para el control de enfermedades: garantizar el uso racional de los recursos disponibles mediante la aplicación de un enfoque de control para varias enfermedades e integración con otras medidas de control de enfermedades.

Toma de decisiones basadas en pruebas: adaptación de estrategias e intervenciones en el hábitat de los vectores, epidemiología y recursos locales,

impulsados por a la investigación operativa y sujeta a seguimiento y evaluación apropiadas.

Desarrollo de capacidades: el desarrollo de capacidades de una infraestructura esencial, recursos financieros y recursos humanos adecuados a nivel nacional y local para manejar los programas de manejo integrado de vectores, con base en el análisis de situación.

El control de *Aedes Aegypti* se logra principalmente eliminando los recipientes que son hábitats favorables para la ovoposición y que permiten el desarrollo de las etapas acuáticas.

Los hábitats se eliminan evitando el acceso de los mosquitos a estos recipientes o vaciándolos y limpiándolos con frecuencia, eliminando las etapas evolutivas con el uso de insecticidas o agentes de control biológico, eliminando con insecticidas los mosquitos adultos o mediante la combinación de estos métodos.

Al seleccionar el método de control de vectores mas apropiado o la combinación de métodos, se debe tener en cuenta la ecología local y la conducta de las especies seleccionadas, los recursos disponibles para la implementación, el contexto cultural en el que se llevan a cabo las intervenciones, la factibilidad de aplicarlas de manera oportuna y la adecuación de la cobertura. Los métodos para el control de vectores incluyen la eliminación o el manejo de hábitats larvarios, eliminando las larvas con insecticidas, el uso de agentes biológicos y la aplicación de adulticidas. (4)

3.16 Métodos para el control de vectores

Aedes Aegypti utiliza una amplia variedad de hábitats larvarios limitados tanto artificiales como naturales. Sin embargo puede que no sea factible ni rentable intentar controlar las etapas inmaduras en todos los hábitats de una comunidad. Algunos hábitats en recipientes artificiales producen grandes cantidades de mosquitos adultos, mientras que otros son menos productivos. Por consiguiente, los esfuerzos para el control deben estar dirigidos a los hábitats más productivos y por lo tanto de mayor importancia epidemiológica, en lugar de dirigirlos a todos los tipos de recipientes especialmente cuando existen grandes limitaciones

de recursos. Dichas estrategias dirigidas requieren un entendimiento exhaustivo de la ecología local de los vectores y las actitudes y hábitos de los residentes en relación con los recipientes. (4)

3.16.1 Manejo ambiental

El manejo ambiental busca cambiar el ambiente con el fin de prevenir o minimizar la propagación de los vectores y el contacto humano con el patógeno del vector, destruyendo, alterando, eliminando o reciclando los recipientes no esenciales que sirven de hábitats larvarios. Dichas acciones deben ser el pilar fundamental para el control de los vectores del Dengue. Se definen los siguientes tres tipos de manejo ambiental:

Modificación ambiental: transformaciones físicas duraderas para reducir los hábitats larvarios del vector, tales como la instalación de un sistema confiable para el suministro de agua corriente, incluyendo conexiones de las viviendas.

Manipulación ambiental: cambios temporales de los hábitats del vector que abarca el manejo de recipientes esenciales tales como vaciar, limpiar y restregar frecuentemente las vasijas de almacenamiento de agua, envases de flores y equipos de aire acondicionado en las habitaciones, limpieza de canales, protección contra la lluvia de las llantas almacenadas, reciclaje o eliminación apropiada de los recipientes desechados, manejo o eliminación en el peridomicilio de plantas ornamentales o bromeliáceas silvestres, que acumulan agua en las axilas de las hojas. (4)

Cambios en los hábitos o conducta de los seres humanos: acciones para reducir el contacto humano-vector, tales como la instalación de mallas o anjeos contra mosquitos en las ventanas, puertas y otros puntos de entrada, el uso de mosquiteros cuando se duerme durante el día.

La selección del método debe ser efectiva, práctica y apropiada a las circunstancias locales. Los tipos de recipientes reales o potencialmente importantes que no se pueden sacar del área deben manejarse in situ. Las mejoras y el mantenimiento de las infraestructuras urbanas y los servicios básicos contribuyen a la reducción de los

hábitats larvarios existentes, y a las grandes poblaciones y servicios de saneamiento básico y eliminación de desechos. (4)

3.16.2 Control químico de larvicidas

A pesar de que los químicos se utilizan ampliamente para tratar los hábitats de larvas de *Aedes Aegypti*, el uso de larvicidas debe considerarse un método complementario al manejo ambiental y excepto en emergencias debe restringirse a los recipientes que no se pueden eliminar ni manejar de otra forma. Puede resultar poco práctico aplicar larvicidas en sitios naturales de difícil acceso, como las axilas de las hojas y las oquedades de los arboles que son hábitats frecuentes de *Aedes Aegypti*. Una importante limitación para la aplicación de larvicidas en muchos contextos urbanos es la dificultad del acceso a los hábitats de larvas en el interior de las viviendas.

Debido a que *Aedes Aegypti* frecuentemente deposita los huevos en recipientes para almacenar agua, los larvicidas deben tener una baja toxicidad para otras especies y no deben cambiar significativamente el sabor, olor ni color del agua.

El programa nacional sobre Seguridad Química ha evaluado la toxicidad de los ingredientes activos de metopreno, piriproxifeno y temefos, así como los de *Bacillus Thuringiensis serovar israelensis* (Bti), para determinar la seguridad de su uso como larvicidas de mosquitos en agua potable en dosis que son efectivas contra las larvas de *Aedes Aegypti*. Sin embargo, la seguridad de los ingredientes activos en la fórmula final varía de un producto a otro y requiere mayores estudios, como también lo requieren los posibles contaminantes microbiológicos en la formulación de Bti. Las directrices de la OMS para la calidad del agua potable proporcionan una guía sobre el uso de plaguicidas en agua potable, habiendo comprendido que el uso de químicos en aguas domésticas, especialmente en agua potable, a menudo puede originar sospechas y puede resultar inaceptable en algunas comunidades. (4)

3.16.3 Aplicación de insecticidas

Los fumigadores manuales de compresión son apropiados para la aplicación de insecticidas líquidos en hábitats larvarios más grandes. Los fumigadores de

mochila también son apropiados, especialmente en la aplicación de formulaciones de polvo para humectar. Se puede utilizar una jeringuilla o pipeta para el tratamiento de envases de flores y trampas de hormigas en el interior de las viviendas. Las formulaciones en gránulo y otras sólidas se aplican directamente con la mano protegida en hábitats larvarios bien delimitados o con una medida estándar conveniente. Cuando se traten los recipientes de agua potable se debe agregar suficiente insecticida según el volumen del recipiente, aun si el recipiente no esta lleno de agua.

Ciclo de tratamiento: el ciclo del tratamiento depende de la especie de mosquito, la estacionalidad de la transmisión, los patrones de precipitación, la duración de la eficacia del larvicida y los tipos de hábitat larvario. Puede ser suficiente la aplicación oportuna de dos o tres rondas anuales con supervisión apropiada de la eficacia, especialmente en las áreas donde el período principal de transmisión es corto.

Se debe tener extremo cuidado en el tratamiento del agua potable, con el fin de evitar dosificaciones tóxicas para los humanos. Al usar los insecticidas, siempre se deben seguir las instrucciones de la etiqueta. (4)

4. METODOLOGÍA

4.1 Tipo y diseño de investigación

Tipo: Descriptivo, Retrospectivo

4.2. Unidad de análisis

4.2.1 Unidad primaria de muestreo: registros clínicos de pacientes pediátricos ingresados con diagnóstico de Dengue en Hospital Roosevelt, Hospital General San Juan de Dios y Hospital Infantil de Infectología y Rehabilitación.

4.2.2 Unidad de Análisis: datos Clínicos, de Complicaciones y epidemiológicos registradas en los registros clínicos de cada paciente pediátricos que estuvo ingresado en Hospital Roosevelt, Hospital General San Juan de Dios y Hospital Infantil de Infectología y Rehabilitación durante los años 2007 a 2011.

4.2.3 Unidad de Información: registros clínicos de pacientes pediátricos con diagnóstico de Dengue confirmado en Hospital Roosevelt, Hospital General San Juan de Dios y Hospital Infantil de Infectología y Rehabilitación.

4.3. Población y muestra

4.3.1 Población: pacientes pediátricos ingresados con diagnóstico de Dengue en Hospital Roosevelt, Hospital General San Juan de Dios y Hospital Infantil de Infectología y Rehabilitación, durante los meses de enero a diciembre de los años 2007 a 2011.

4.3.2 Marco Muestral: registros clínicos de pacientes pediátricos ingresados con diagnóstico de Dengue en Hospital Roosevelt, Hospital General San Juan de Dios y Hospital Infantil de Infectología y Rehabilitación durante los meses de enero a diciembre de los años 2007 a 2011.

4.3.3 Muestra: todos los pacientes pediátricos con diagnóstico de Dengue confirmado serológicamente mediante pruebas de inmunoglobulinas ingresados y tratados en

Hospital Roosevelt, Hospital General San Juan de Dios y Hospital Infantil de Infectología y Rehabilitación durante los meses de enero a febrero de los años 2007 al 2011.

4.4 Selección de los sujetos de estudio

4.4.1. Criterios de inclusión

Registros clínicos de pacientes de 0 a 12 años de edad de ambos sexos, ingresados con diagnóstico de Dengue confirmado serológicamente en Hospital Roosevelt, Hospital General San Juan de Dios durante los meses de enero a diciembre de los años 2007 a 2011.

4.4.2 Criterios de exclusión

- Registros clínicos incompletos
- Registros clínicos ilegibles
- Registros clínicos extraviados

4.5 Definición y operacionalización de las variables

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN	INSTRUMENTO
Características clínicas	<p>Signos y síntomas signos y síntomas clínicos encontrados en un paciente mediante anamnesis y exploración física que se encuentran anotados en los registros clínicos.</p>	<p>SIGNOS Y SÍNTOMAS GENERALES Son los signos y síntomas que se presentan de forma general en un paciente con Dengue los cuales no implican riesgo de complicaciones según normas de OMS-OPS registrados en el registro clínico Fiebre Náuseas, vómitos, erupción cutánea, molestias y dolores, prueba de torniquete positiva, leucopenia</p> <p>SIGNOS DE ALARMA Signos que se presentan en la forma grave de Dengue y son sugestivos de fiebre hemorrágica por Dengue que se encuentran registrados en los registros clínicos. Dolor abdominal intenso o dolor abdominal a la palpación, vómitos persistentes, acumulación clínica de líquidos, sangrado de mucosas, letargia y agitación, hepatomegalia de >2 cm, aumento de hematocrito, disminución de plaquetas</p>	Cualitativa	Nominal	Ficha de recolección de datos

Complicaciones según órgano blanco	<p>Complicaciones</p> <p>Situación en la cual se agrava o se afecta un órgano específico como consecuencia de una enfermedad.</p>	<p>Complicaciones</p> <p>Situación que agrava y alarga el curso de una enfermedad y que no es propio de ella registrada en el registro clínico.</p> <p>SANGUINEAS CID Choque Hipovolémico</p> <p>NEUROLÓGICAS Encefalitis Encefalopatías Convulsiones febriles</p> <p>CARDIACAS Miocarditis</p> <p>RENALES Fallo renal agudo</p> <p>HEPÁTICAS Hepatitis Colelitiasis</p> <p>PULMONARES Derrame pleural</p>	Cualitativa	Nominal	Ficha de recolección de datos
Características epidemiológicas	Conjunto de rasgos y modos de conducta que influyen en la presentación, distribución y causas de la enfermedad humana.	<p>Edad: dato de la edad en años anotado en registro clínico (de 0 a 12 años).</p> <p>Sexo: dato obtenido del registro clínico según género del paciente (masculino o femenino)</p> <p>Lugar de Procedencia: dato del lugar geográfico de donde provienen los pacientes anotado en el registro clínico (según departamentos de Guatemala)</p>	Cuantitativa Discreta	De razón	Ficha de recolección de datos
			cualitativa	Nominal	Ficha de recolección de datos

4.6 Técnica, procedimientos e instrumentos utilizados en la recolección de datos

4.6.1 Técnica

Se realizó una revisión programada y sistemática de los registros clínicos de pacientes de 0 a 12 años de edad que fueron ingresados con diagnóstico de Dengue en el Hospital Roosevelt, Hospital General San Juan de Dios y Hospital Infantil de Infectología y Rehabilitación, durante los meses de enero a diciembre de los años de 2007 a 2011. Se recolectaron los datos epidemiológicos, clínicos, de laboratorio y complicaciones en la boleta de recolección de datos.

4.6.2 Procedimiento

Se presentó el protocolo a cada hospital en donde fue presentado al comité de docencia e investigación, en donde dicho protocolo fue revisado y aprobado. En los tres hospitales fue necesario entregar una carta solicitando permiso para la revisión de registros clínicos. En el caso del Hospital Roosevelt y Hospital General San Juan de Dios tuvo que ser necesario el aval el jefe del departamento de pediatría así como de epidemiología. En el Hospital Infantil de Infectología y Rehabilitación fue necesario el permiso del director. Ya aprobado el trabajo de campo se solicitó al departamento de estadística y del departamento de epidemiología de cada hospital el número de registro médico de los pacientes que hubieran sido ingresados con impresión clínica de Dengue, el cual fue entregado al departamento de archivo de cada hospital y de esta forma se realizaron visitas programadas y sistematizadas a los archivos de cada hospital en donde se realizó la revisión de registros clínicos y se recolectaron datos con el instrumento de recolección de datos de los pacientes que fueron confirmados serológicamente con inmunoglobulinas.

4.6.3 Instrumento

Para la realización del trabajo de campo de la presente se creó una ficha de recolección de datos la cual tenía como objetivo proporcionar la información necesaria para el logro de los objetivos de esta investigación.

La ficha de recolección de datos conto con los siguientes parámetros:

Parámetros epidemiológicos

- Edad
- Género
- Procedencia

Parámetros clínicos:

- Signos y síntomas

Parámetros de complicaciones:

- Sanguíneas
- Cardiacas
- Neurológicas
- Renales
- Hepáticas
- Pulmonares

4.6.4 Procesamiento y análisis de datos

4.6.4.1 Procesamiento

Luego de una revisión sistemática y programada de los registros clínicos se procedió a tabular la información de los registros clínicos confirmados serológicamente, en paquete de hoja electrónica Excel, para luego poder presentar cada una de las variables en tablas.

4.6.4.2 Análisis

Al finalizar la etapa de recolección, tabulación y procesamiento de datos, se realizó un análisis descriptivo de los resultados obtenidos de los tres hospitales y luego se procedió a obtener los datos epidemiológicos, clínicos y de complicaciones. Los datos obtenidos se analizaron por

variables utilizando como referencia los objetivos de la investigación estableciendo así las conclusiones y recomendaciones más adecuadas

4.7 Alcances y límites de la investigación

4.7.1 Alcances

La información generada de la presente investigación permitió conocer las características epidemiológicas, clínicas y de complicaciones de los pacientes con diagnóstico de Dengue comprobado serológicamente que estuvieron bajo tratamiento intrahospitalario en el Hospital Roosevelt, Hospital General San Juan de Dios y Hospital Infectología Infantil y Rehabilitación.

4.7.2 Límites

La presente investigación encontró como limite el hecho que algunos registros clínicos se encontraban en mal estado o con la papelería incompleta y esto proporcionaría poca información necesaria para la investigación; otras limitantes con las que nos encontramos en la investigación fue que en el Hospital Roosevelt, se perdieron los registros clínicos de los años 2008 y 2007 ya que dicho hospital sufrió una inundación a nivel de los archivos, así mismo en el Hospital Infantil de Infectología y Rehabilitación no existe un record de registros de Dengue de los años 2008 y 2007.

4.8 Aspectos éticos de la investigación

La presente investigación se realizó con el debido respeto a la vida de los seres humanos. Debido a que estos pacientes ya fueron estudiados en el hospital en los años ya mencionados, se guardo la confidencialidad debida de los datos obtenidos de los registros clínicos. Es un estudio categoría I (sin riesgo).

5. RESULTADOS

CUADRO 1

SÍNTOMAS, SIGNOS Y COMPLICACIONES DE LOS PACIENTES PEDIÁTRICOS INGRESADOS CON DIAGNÓSTICO DE DENGUE EN HOSPITAL ROOSEVELT, HOSPITAL GENERAL SAN JUAN DE DIOS Y HOSPITAL INFANTIL DE INFECTOLOGÍA Y REHABILITACIÓN DE LOS AÑOS 2007 A 2011. GUATEMALA, SEPTIEMBRE 2012

SIGNOS, SÍNTOMAS Y COMPLICACIONES		TOTAL	%
SÍNTOMAS	Fiebre	295	97.04
	Molestias y Dolor	188	61.84
	Náuseas	80	26.32
SIGNOS	Acumulación de líquidos	159	52.3
	Dolor Abdominal	243	79.93
	Erupción Cutánea	102	33.55
	Sangrado de Mucosas	197	64.80
	Vómitos	148	48.68
	Vómitos Persistentes	101	33.22
COMPLICACIONES SANGUÍNEAS	Síndrome de Choque por Dengue	39	12.82
	Coagulación Intravascular Diseminada	5	1.64
	Plaquetopenia	266	87.5
	Prolongación de Tiempos de Coagulación	47	15.46
COMPLICACIONES NEUROLÓGICAS	Convulsión Febril	7	2.3
COMPLICACIONES CARDÍACAS	Alteraciones en EKG	1	0.32
COMPLICACIONES RENALES	Insuficiencia Renal Aguda	26	8.55
	Hiperkalemia	9	2.96
	Hiponatremia	53	17.43
COMPLICACIONES HEPÁTICAS	Colecistitis	67	22.03
	Hepatitis	121	39.8
	Hepatomegalia	60	19.74
COMPLICACIONES PULMONARES	Derrame Pleural	86	28.28

FUENTE: ficha de recolección de datos

CUADRO 2

**GRUPO ETARIO Y SEXO DE LOS PACIENTES PEDIÁTRICOS INGRESADOS CON DIAGNÓSTICO
SEROLÓGICO DE DENGUE EN HOSPITAL ROOSEVELT, HOSPITAL GENERAL SAN JUAN DE DIOS Y
HOSPITAL INFANTIL DE INFECTOLOGÍA Y REHABILITACIÓN DE LOS AÑOS 2007 A 2001
GUATEMALA, SEPTIEMBRE 2012**

EIDADES	SEXO		TOTAL	%
	F	M		
0-28 días	0	1	1	0.33
1mes-11 meses	3	10	13	4.28
1año -4 años	22	24	46	15.13
5 años-9 años	75	92	167	54.93
10 años-14 años	34	43	77	25.33
TOTAL	134	170	304	100
%	44.08	55.92	100	

FUENTE: ficha de recolección de datos

CUADRO 3

**PROCEDENCIA POR DEPARTAMENTO DE LOS PACIENTES PEDIÁTRICOS INGRESADOS CON
DIAGNÓSTICO DE DENGUE EN HOSPITAL ROOSEVELT, HOSPITAL GENERAL SAN JUAN DE DIOS Y
HOSPITAL INFANTIL DE INFECTOLOGÍA Y REHABILITACIÓN DE LOS AÑOS 2007 A 2011
GUATEMALA, SEPTIEMBRE 2012**

DEPARTAMENTO	TOTAL	%
Alta Verapaz	4	1.32
Baja Verapaz	5	1.64
Chimaltenango	1	0.33
Chiquimula	2	0.66
El Progreso	9	2.96
Escuintla	10	3.29
Guatemala	252	82.89
Izabal	3	0.99
Jalapa	4	1.32
Jutiapa	4	1.32
Peten	1	0.33
Quiche	1	0.33
Retalhuleu	1	0.33
San Marcos	1	0.33
Santa Rosa	2	0.66
Suchitepéquez	4	1.32
TOTAL	304	100

FUENTE: ficha de recolección de datos

CUADRO 4

PROCEDENCIA POR MUNICIPIOS DE GUATEMALA DE LOS PACIENTES PEDIÁTRICOS INGRESADOS CON DIAGNÓSTICO DE DENGUE EN HOSPITAL ROOSEVELT, HOSPITAL GENERAL SAN JUAN DE DIOS Y HOSPITAL INFANTIL DE INFECTOLOGÍA Y REHABILITACIÓN DE LOS AÑOS 2007 A 2011
GUATEMALA, SEPTIEMBRE 2012

Municipio	TOTAL	%
Amatitlán	3	1.19
Chinautla	1	0.40
Guatemala	113	44.84
Mixco	46	18.25
San Juan Sacatepéquez	15	5.95
San Miguel Petapa	14	5.56
San Pedro Ayampuc	1	0.40
Santa Catarina Pinula	1	0.40
Villa Canales	16	6.35
Villa Nueva	42	16.67
TOTAL	252	100

FUENTE: ficha de recolección de datos

6. DISCUSIÓN

La propagación del eficiente mosquito vector urbano, *Aedes Aegypti*, llega a todos los países tropicales. Las infecciones por el virus del Dengue es la causa de un síndrome de permeabilidad vascular, agudo y severo llamado fiebre hemorrágica del Dengue o síndrome de choque por Dengue. (14). Un estudio realizado en 11 países y presentado en el segundo congreso internacional de Dengue y fiebre amarilla en Cuba en el año 2004 demostró que cuatro de cada cinco clínicos tuvieron dificultades en aplicar la definición actual de caso propuesta por la OMS (Organización Mundial de la Salud). Los principales problemas identificados fueron la rigidez de las definiciones, la baja sensibilidad y la presunción de algunos médicos que la fiebre por Dengue es sinónimo de enfermedad leve. (14)

La fiebre fue el síntoma más observado 295 pacientes (97.03%), visto casi en totalidad de pacientes, refiriendo una media de aparición en el primer día de enfermedad. Las molestias y dolor fueron el segundo parámetro visto, cifra que resulta elevada 188 pacientes (61.84%), refiriendo una media de aparición entre el primer y segundo día de aparición, ya que el Dengue inicia por medio de una fase febril y presenta una diversidad de sintomatología como cefalea, artralgias, mialgias entre otros, hacen que el paciente refiera una sensación de malestar generalizado. El tercer síntoma que más se observó fue náuseas representado por 80 pacientes (26.32%) la cual se presentó entre el segundo y tercer día de la enfermedad. En los pacientes pediátricos la infección del Dengue se caracteriza por un cuadro febril asociado a síntomas pseudogripales inespecíficos, por lo que como ya se ha visto en numerosos estudios la fiebre y las molestias y dolor son la sintomatología predominante en los primeros días de la infección, por lo que no es raro haber obtenido las cifras anteriormente descritas, así mismo las pautas de diagnóstico de Dengue de la OMS describen la náusea como síntoma de Dengue probable cuando esta se encuentra en el cuadro clínico de enfermedad febril asociado a signos y síntomas propios de la enfermedad.

En cuanto a los signos encontrados en la investigación el más frecuente fue el dolor abdominal con 243 pacientes (79.93%), el cual inicio entre los días 4 y 3 de la enfermedad, se observa una considerable diferencia entre los Hospitales donde se realizó la investigación ya que en Hospital Roosevelt y Hospital Infantil de Infectología y Rehabilitación se encontró que el dolor abdominal se

presento en 71pacientes (75.53%) y 160 pacientes (85.10%) respectivamente y en Hospital General San Juan de Dios 12 pacientes (54.54%), en primer lugar existe una diferencia considerable de tamaño de muestra entre los hospitales mencionados, se observó diferencias considerables en el manejo del pacientes entre los tres hospitales, siendo el Hospital Infantil de Infectología y Rehabilitación el que realiza una evaluación clínica más exhaustiva por lo que no resulta atípico que este Hospital presente cifras más altas.

En un estudio realizado en el Norte de la India se encontró que el dolor abdominal estuvo presente en el 16% de los pacientes, esta diferencia se puede atribuir a varios factores como dieta, factores ambientales, genética, serotipo, infecciones primarias o secundarias; por lo que sería recomendable realizar más estudios respecto al tema. El segundo signo clínico más encontrado fue sangrado de mucosas con 197 pacientes (64.80%), el cual se manifestó en el cuarto día de la enfermedad, donde epistaxis fue la más vista con 89 pacientes (29.27%), siendo el Hospital General San Juan de Dios donde más se observó ya que el 100% de los pacientes presentaron dicho signo, además se encontró hematemesis con 39 pacientes (12.83%), melena con 16 pacientes (5.26%) y gingivorragia 5 (1.64%), los pacientes del Hospital Roosevelt fueron los que más presentaron este signo con una cifra de 63 (67.02%); en contraste con estudios realizados previamente en pacientes pediátricos con Dengue donde el sangrado intestinal fue la manifestación más frecuente de sangrado de mucosas. Se cree que estos resultados se deben a que la epistaxis es un signo evidente para los clínicos ya que es un signo de características francas para el examinador en comparación con los demás sangrados de mucosas, es válido mencionar que la fragilidad capilar es mayor en la mucosa nasal por lo que cabe esperarse como manifestación más frecuente la epistaxis; además estos resultados pueden variar dependiendo del serotipo, de infección primaria y secundaria y factores propios del huésped.

A pesar de que estudios previos no relacionan el sangrado gastrointestinal con la plaquetopenia vale mencionar que 296 pacientes (97.37%) presentaron plaquetopenia menor de $150^3/\text{ul}$, siendo el Hospital General San Juan de Dios el que presento mayor cantidad de pacientes con 22 (100%). El tercer signo más frecuente fue acumulación de líquidos con 159 pacientes (52.3%), donde se observan cifras similares entre el Hospital Roosevelt y Hospital Infantil de Infectología y Rehabilitación con 53 pacientes (56.38%) y 105 pacientes (55.85%) respectivamente en comparación con el Hospital General San Juan de Dios que presento un paciente (4.54%), vale la pena mencionar nuevamente las diferencias en cuanto al manejo del paciente en cada hospital,

mientras que en Hospital de Infectología y Rehabilitación se realiza un ultrasonido abdominal completo más placa de Radiografía de tórax a cada paciente con sospecha de Dengue; en el Hospital Roosevelt se realiza ultrasonido de colecciones a cada paciente con sospecha de Dengue y dolor abdominal, en comparación con el Hospital General San Juan de Dios solo se le realizó ultrasonido a un paciente con Dengue. La acumulación de líquidos comprende derrame pleural y líquido libre en cavidad abdominal, esto se debe a extravasación del plasma manifestándose como hemoconcentración, se observó que 196 pacientes (64.47%) presentaron aumento de hematocrito en un promedio cuarto y quinto día de enfermedad, según las pautas diagnosticas de la OMS el paciente con Dengue en fase crítica puede presentar una leucopenia que puede resultar progresiva y luego proseguir a la acumulación de líquidos o mejorar, se encontró 178 (58.55%) pacientes con leucopenia y de los 304 pacientes 159 (52.30%) presentaron acumulación de líquido. Por lo que debería de incluirse en un protocolo de manejo de paciente pediátrico realizar una radiografía de tórax o ultrasonido de colecciones a todo paciente con sospecha de Dengue que presente leucopenia y hemoconcentración.

Los vómitos estuvieron presentes en casi la mitad de los pacientes 148 (48.68%), los cuales fueron persistentes en 101 (33.22%) y estos estuvieron presentes entre los días 3 y 4 de la infección, es importante tomar en cuenta que los vómitos persistentes son parte de los signos de alarma propuestos por la OMS, añadido a esto se entiende que estos pacientes tienen mayor riesgo de hacer choque hipovolémico por la pérdida de líquidos y la gravedad de la enfermedad, estos hallazgos se comparan con un estudio realizado en el Norte de la India en donde se observaron vómitos en 41% de los pacientes estudiados. Una cantidad muy baja de pacientes presento una prueba de torniquete positiva 12 (3.95%), se pudo observar en los registros clínicos que esta prueba fue realizada en muy pocas ocasiones, a pesar de que esta incluida en el protocolo de manejo de paciente con Dengue y de la gran cantidad de pacientes con manifestaciones hemorrágicas, se considera de suma importancia realizar la prueba de tornique a todo paciente con sospecha de Dengue que presente manifestaciones hemorrágica porque en un país en vías de desarrollo como Guatemala no se cuenta con recursos suficientes para diagnóstico serológico de todo paciente con sospecha de Dengue a pesar de que la OMS indica que si la prueba de torniquete se encuentra positiva aumenta la probabilidad de infección de Dengue y se debe realizar IgG e IgM al sexto día de la enfermedad.

La erupción cutánea se encontró en 102 pacientes (33.55%) manifestándose en registros clínicos como rash, equimosis, petequias y hematomas, esta se encontró en promedio entre el tercer y cuarto día de la enfermedad, según las normas de OMS la erupción cutánea es un signo de Dengue probable cuando se encuentra asociada a signos y síntomas propios de la infección, según un estudio realizado en Colombia se encontró que 35.2% de los pacientes estudiados presentaron petequias en comparación de el Norte de la India que presentaron 85% de pacientes con petequias esto puede variar según serotipo, infecciones previas, estado nutricional y condiciones factores propios del huésped.

Además, se reportaron 33 (10.85%) pacientes con diarrea, 7 pacientes (2.30%) con edema, se debe mencionar que el edema según estudios previos y la OMS se debe a la propia extravasación de plasma o por sobrecarga de líquidos. Además, 43 (14.14%) pacientes se clasificaron como letárgicos y 6 (1.97%) con agitación, estos estados neurológicos de los pacientes pueden deberse a condiciones propias de la deshidratación, fiebre, fallo hepático o de choque. Según estudios realizados en Cuba los niños más pequeños pueden experimentar diferentes signos y síntomas como tos, vómitos, dolor abdominal, erupción cutánea, epistaxis, oliguria, trombocitopenia y hepatomegalia en comparación con los adultos, además, son incapaces de comunicar sus síntomas a sus padres, proveedores de salud, o ambos. (6)

Entre las complicaciones por Dengue la más frecuente que se encontró fue de tipo sanguíneo en donde la plaquetopenia menor de $100^3/\text{ul}$ estuvo presente en 266 pacientes (87.5%) y la prolongación de tiempos de coagulación en 47 pacientes (15.46%), se debe mencionar que existe una variación en cuanto a tiempos de coagulación ya que en Hospital General San Juan de Dios se encontró 8 pacientes (36.36%) y en Hospital Roosevelt 27 pacientes (28.72%) y Hospital Infantil de Infectología y Rehabilitación 12 pacientes (6.38%), cabe resaltar que los pacientes que presentaron una plaquetopenia menor de $100^3/\text{ul}$ y tiempos prolongados no se les realizó dímero D, ni fibrinógeno para confirmar o descartar CID, por lo que los pacientes que presentaron diagnóstico de CID que fueron 5 (1.65%) tienen el diagnóstico clínico sin apoyo de las pruebas de diagnóstico ya mencionadas pero cuentan con plaquetas en 0 y el hecho de que los tiempos de coagulación no coagularon; además de esto 39 pacientes (12.82%) presentaron síndrome de choque por Dengue en donde la mayoría fueron de Hospital Roosevelt y Hospital Infantil de Infectología y Rehabilitación con 14 pacientes (14.89%) y 24 pacientes (12.75%) respectivamente. Según un estudio realizado en Colombia en el año 2004 en pacientes menores de 13 años se

encontró datos de choque de 20% de los pacientes que presentaron choque el 76% presentaron algún tipo de complicación (24% miocarditis, 48% con otra complicación y 4% sepsis), el 80% presento derrame pleural mayor de 30%. Según la OMS el Dengue grave se caracteriza por extravasación de plasma que puede producir choque por Dengue o acumulación de líquidos o/y insuficiencia respiratoria, y sangrado grave y/o deterioro multiorgánico, en un choque prolongado la hipoperfusión que se presenta resulta en un deterioro orgánico progresivo, acidosis metabólica y coagulación intravascular diseminada; consideramos que las complicaciones sanguíneas son más frecuentes debido a la naturaleza sanguínea del Dengue hemorrágico. Como consecuencia de estas complicaciones se transfundió a 21 (6.90%) con plaquetas, 18 (5.99%) con células empacadas, a 11 (3.61%) con plasma fresco congelado y a 2 (0.75%) con albúmina.

La segunda complicación más vista fue de tipo Hepático en donde la hepatitis se presentó en mayor cantidad con 121 pacientes (39.8%). Se observó una variación entre hospitales en donde Hospital Infantil de Infectología y Rehabilitación presentó 84 pacientes (44.68%), Hospital Roosevelt con 31 pacientes (32.97%) y Hospital General San Juan de Dios con 6 pacientes (27.27%). La colecistitis con 67 pacientes (22.03%) en donde el Hospital Infantil de Infectología y Rehabilitación presentó 53 pacientes (28.19%), el Hospital Roosevelt presentó 12 pacientes (12.76%) y Hospital General San Juan de Dios presentó 2 pacientes (9.09%) y por último hepatomegalia con 60 pacientes (19.74%) donde el Hospital General San Juan de Dios presentó 7 pacientes (31.81%), el Hospital Roosevelt con 18 pacientes (19.14%) y Hospital Infantil de Infectología y Rehabilitación con 35 pacientes (18.61%).

Se observa una tendencia de complicaciones hepáticas mayores en Hospital Infantil de Infectología y Rehabilitación con excepción de la hepatomegalia, esto podría deberse en primer lugar al tamaño de la muestra del Hospital General San Juan de Dios y en segundo lugar a las diferencias al abordaje del paciente ya que en Hospital Infantil de Infectología y Rehabilitación realizan ultrasonidos de abdomen completo, en comparación con Hospital General San Juan de Dios donde realizan un abordaje clínico. Entre las manifestaciones hepáticas se evidencia que la hepatomegalia se presentó al quinto día de infección, asociado con la elevación de transaminasa glutámico oxalacética (TGO) en 130 (42.76%) pacientes y transaminasa glutámico pirúvica (TGP) en 54 (17.76%) pacientes, el daño hepático se cree que se lleva a cabo por que el virus se replica en este mismo órgano. Se debe mencionar que el hallazgo de hepatomegalia fue documentado por medio de exámenes físicos detallados en registros clínicos y no se contó con estudios suficientes

de serologías correspondientes. Los principales cambios fisiopatológicos en la colecistitis pueden ser debidos al aumento de permeabilidad vascular debido a que estos pueden causar pérdida de plasma y derrame seroso con un alto contenido de proteína que produce engrosamiento de la pared de la vesícula biliar. Así mismo se atribuye a ese escape de líquidos al tercer espacio. En donde la permeabilidad aumentada de la membrana capilar-alveolar resulta en edema del espacio alveolar e intersticial el cual lleva a la alteración de la función pulmonar.

La tercera complicación más encontrada fue de tipo pulmonar en donde el derrame pleural se encontró en 86 pacientes (28.28%) se observó en Hospital Infantil de Infectología y Rehabilitación con 69 pacientes (36.70%), Hospital Roosevelt con 17 pacientes (18.08%) y Hospital General San Juan de Dios donde no se encontró ninguno. Cabe resaltar que en Hospital Infantil de Infectología y Rehabilitación se realizaron estudios radiológicos al momento del ingreso del paciente con sospecha de Dengue. Debido a la naturaleza de la enfermedad de Dengue con la pérdida de permeabilidad vascular es lógico encontrar derrame pleural en los pacientes con Dengue. En un estudio realizado en Colombia se observó que el 80% de los pacientes que presentaron choque evidenciaron derrame pleural.

La cuarta complicación más frecuente fue de tipo renal en esta se observó hiponatremia con 53 pacientes (17.43%), insuficiencia renal aguda con 26 pacientes (8.55%) y por último hiperkalemia con 9 pacientes (2.96%). La insuficiencia renal aguda también es una complicación aunque poco frecuente en la fiebre de Dengue y sobre todo se presenta como un choque inducido por necrosis tubular aguda. Descripciones de los cambios glomerulares observados en el Dengue hemorrágico son escasas. Ellos incluyen una variedad de signos incluyendo deposición de IgG, IgM y/o C3 además de engrosamiento de la membrana glomerular basal. Además, la insuficiencia renal aguda y la falla multiorgánica pueden ser una manifestación de rhabdomiólisis. El papel de los complejos inmunes en el desarrollo de la insuficiencia renal en la infección por Dengue todavía no está claro. Las alteraciones electrolíticas descritas pueden deberse a las alteraciones renales.

La quinta complicación más frecuente fue de tipo neurológica en donde se presentaron 7 pacientes (2.30%) los cuales presentaron convulsiones de origen febril. La infección por Dengue puede causar manifestaciones neurológicas que van desde síntomas no específicos por encefalitis y rara vez el síndrome de Guillain-Barré. Mientras que los niños con síndrome de choque por Dengue pueden tener su neurología anormal secundaria a la hipoperfusión cerebral debido a que el estado de choque lleva a eventos hiposistémicos y/o hemorragias intracraneales, otra razones

de peso para las presentaciones neurológicas incluyen edema cerebral, el efecto directo neurotrópico del virus del Dengue dando como resultado la encefalitis, encefalopatía, o disfunción hepática secundaria y las alteraciones metabólicas tales como hipoglucemia e hiponatremia.

Por último la complicación cardíaca que se observó en el estudio fue 1 paciente (0.33%) el cual presentó alteraciones en el electrocardiograma (EKG), las cuales fueron un bloqueo AV, arritmias y extrasístoles las que fueron atribuidas al cambios de electrolitos (Ca y K). Las manifestaciones cardíacas de Dengue no son comunes, pero los trastornos de ritmo cardíaco tales como los bloqueos auriculo-ventriculares(AV), fibrilación auricular, disfunción del nodo sinusal y latidos ectópicos ventriculares se han reportado durante los episodios de Dengue hemorrágico. La mayoría son asintomáticos y tienen un curso benigno y autolimitado a la resolución de la infección.

La carga del Dengue podría ser mayor entre las poblaciones más pobres que crecen en comunidades con suministro inadecuado de agua y falta de buenas infraestructuras para desechos sólidos y donde las condiciones son más favorables para la multiplicación del vector principal *Aedes Aegypti*. (4) Sin embargo, es importante recordar que con excepción de Guatemala, de los departamentos restantes solo se tomaron en cuenta los pacientes referidos de los mismos y no tomar este como un número definitivo de la incidencia total del país. Entre los departamentos de los cuales se ingresaron pacientes, Guatemala fue el que obtuvo la mayor incidencia observándose una cantidad de 252 (82.9 %) pacientes de donde se incluyen pacientes de Villa Nueva y Mixco siendo estos el 34.92%. De Escuintla se estudiaron 10 (3.28%) pacientes, de El Progreso se reconocieron 9 (2.96%) pacientes, de Baja Verapaz se registraron 5 (1.64%) pacientes, de Alta Verapaz, Jalapa, Jutiapa y Suchitepéquez se contemplaron 4 (1.31%) pacientes en cada uno, observándose un ingreso de menos del 1% de los departamentos restantes.

En los Hospitales Roosevelt, de Infectología Infantil y Rehabilitación y Hospital General San Juan de Dios los resultados fueron los siguientes: 167 (54.93%) pacientes de 5 a 9 años, en donde Hospital Infantil de Infectología y Rehabilitación presentó 101 pacientes (33.22%), Hospital Roosevelt presentó 54 pacientes (17.76%) y Hospital General San Juan de Dios presentó 12 pacientes (3.95%); se observó una cantidad de 77 (25.32%) pacientes de 10 a 14 años, donde en Hospital Infantil de Infectología y Rehabilitación con 54 pacientes(17.76%), Hospital Roosevelt con 18 pacientes (5.92%) y Hospital General San Juan de Dios con 5 pacientes(1.64%), se observó 46 (15,13%) pacientes de 1 a 4 años, donde en Hospital Infantil de Infectología y Rehabilitación con

25 pacientes (8.22%), Hospital Roosevelt con 18 pacientes (5.92%) y Hospital General San Juan de Dios con 3 pacientes (0.99%); se observaron 13 (4.27%) pacientes de 1 a 11 meses, en donde en Hospital Infantil de Infectología y Rehabilitación con 8 pacientes (2.63%), Hospital Roosevelt con 4 pacientes (1.32%) y Hospital General San Juan de Dios con 1 paciente (0.33%) y finalmente el rango de edad con menor incidencia 1 paciente (0.33%) fue el de 0 a 28 días, observado en Hospital General San Juan de Dios, siendo este por el paso transplacentario de IgG de la madre al neonato. Se cree que la mayor exposición a un ambiente con poca salubridad es la causa de la mayor incidencia en los niños debido a que entre esas edades (5 a 9 años) es cuando mas salen a jugar al exterior y por esta misma razón es que se observa también mayor incidencia en el sexo masculino (55.92%) que en el femenino (44.07%). Cabe resaltar que en todos los rangos de edad el sexo masculino es el predominante.

7. CONCLUSIONES

7.1 Las características clínicas de los pacientes pediátricos con diagnóstico de Dengue en los hospitales Infantil de Infectología y Rehabilitación, Hospital General San Juan de Dios y Roosevelt observadas en cuanto a síntomas fueron, fiebre 295 pacientes (94.04%), molestias y dolor 188 pacientes (61.84%), náuseas 80 pacientes (26.32%); los signos clínicos observados fueron, dolor abdominal 243 pacientes (78.93%), sangrado de mucosas 197 pacientes (64.80%), acumulación de líquidos 159 pacientes (52.3%), vómitos 148 pacientes (48.68%), erupción cutánea 102 pacientes (33.55%), vómitos persistentes 101 pacientes (33.22%).

Las complicaciones más observadas fueron de tipo sanguíneo con plaquetopenia menor de 100^3 /ul 266 pacientes (87.5%), prolongación de tiempos de coagulación 47 pacientes (15.46%), Síndrome de Choque por Dengue 39 pacientes (12.82%) y CID 5 pacientes (1.65%), las de tipo hepático fueron hepatitis 121 pacientes (39.8%), colecistitis 67 pacientes (22.03%) y hepatomegalia 60 pacientes (19.74%); en cuanto a complicaciones pulmonares se observó derrame pleural 86 pacientes (28.28%); las complicaciones renales observadas comprenden hiponatremia 53 pacientes (17.43%), IRA 26 pacientes (8.55%) e hiperkalemia 9 pacientes (2.96%), las complicaciones neurológicas comprenden únicamente convulsiones febriles 7 pacientes (2.3%) y por último complicaciones cardíacas donde únicamente se observó 1 pacientes (0.33%).

7.2 Las características epidemiológicas de los pacientes pediátricos con Dengue observadas fueron, el rango de edad más observado fue de 5 a 9 años 167 pacientes (54.93%), el sexo masculino con 170 pacientes (55.92%), el lugar de procedencia más observado fue el Departamento de Guatemala 252 pacientes (82.9%), en donde la mayoría de consultantes son de los municipios de Guatemala, Mixco y Villa Nueva. A nivel departamental los pacientes que más ingresaron fueron de Escuintla 10 pacientes (3.28%) y El Progreso 9 pacientes (2.96%).

8. RECOMENDACIONES

- 8.1** Al Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social establecer un protocolo a nivel nacional de manejo de pacientes con diagnóstico o sospecha de Dengue ya que en los hospitales investigados vario mucho el tratamiento, así como el tipo y cantidad de estudios realizados. Se recomienda que a todos los pacientes se les realice controles de presión arterial, realizar hematologías completas seriadas, pruebas de función renal, pruebas de función hepática, rayos x de tórax y ultrasonografía abdominal completa para evaluar alteraciones hepáticas y acumulación de líquido en cavidad abdominal, comprobar serológicamente la infección mediante IgG e IgM además de evaluar los tiempos de coagulación.
- 8.2** Al Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social informar a la comunidad médica y de salud sobre los signos y síntomas de Dengue ya que muchas veces se hace un diagnóstico erróneo, recomendado AINES con efecto anticoagulante y antibióticos, lo cual complica aún más el pronóstico de la enfermedad.
- 8.3** Al Gobierno de la República a través del Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social y departamentos afines que se realice un refuerzo de la fumigación y el control de vectores en áreas endémicas del país para evitar la picadura de los mosquitos e iniciar una campaña nacional de educación para la prevención eficaz de Dengue.
- 8.4** A los Departamentos de investigación de las diferentes Universidades incentivar futuras investigaciones que profundicen más en el comportamiento de la infección del Dengue, tanto a nivel nacional, como a nivel departamental.

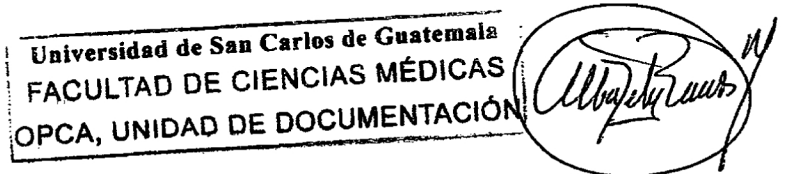
9. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Orozco M. Situación de dengue en Guatemala 2009: semana epidemiológica 1-39. [en línea] Guatemala: Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social; 2009 [accesado 20 Oct 2001] Disponible en: <http://new.paho.org/gut>.
2. Blandón Ruiz EJ, Villatoro Natareno GR. Historia del dengue en Guatemala. [tesis de Maestría]. Guatemala: Universidad de San Carlos de Guatemala, Facultad de Humanidades, Octubre; 2006.
3. Arias J, Valls Desouza R, Mangabeira Dasilva CJ, Figueredo R, Kouí G, Arata A, et al. El dengue en Cuba. *Rev Panam Salud Pública*. 2002 Apr; 11(2): 221-222.
4. Organización Mundial de la Salud. Programa Especial para la Investigación y Capacitación de Enfermedades Tropicales. Dengue, guías para diagnóstico, prevención y control. La Paz, Bolivia: OPS; 2010.
5. Cordoba CB, Blanco AR, Malawka Henain JS, Del Carmen Ojeda VV. Dengue en pediatría: Revisión. *Rev Posgrado Vía Catedra Med (Argentina)*. 2007 Apr; 168(26): 22-33
6. Biswas Hope H, Ortega O, Gordon A, Standish K, Balsameda A, Kuan G, et al. Early clinical features of dengue virus infection in nicaraguan children: a longitudinal analysis. *PLoS Negl Trop Dis*. 2012 Mar; 6(3): 1-9
7. Salgado DM, Rodríguez JA, Garzón M, Cifuentes G, Ibarra M, Vega M, et al. Caracterización clínica y epidemiológica del dengue hemorrágico en Neiva, Colombia, 2004. *Rev Salud Pública (Colombia)*. 2007 Mar; 9 (1): 53-63.
8. Guevara Leal EW. Seroprevalencia de anticuerpos IgG Antivirus dengue en el departamento de El Progreso [tesis Médico y Cirujano]. Guatemala: Universidad San Carlos de Guatemala, Facultad de Ciencias Medicas; 2000.
9. Celeser L, Masó A. Se cuadruplican los casos de dengue en el país [en línea]. Guatemala: Prensalibre.com; 2010 [accesado 23 Nov 2011]. Disponible en: www.prensalibre.com/noticias/comunitario/dengue-dispara_0_269373104.html.

10. Hospital General San Juan de Dios. Guatemala. Información general [en línea]. Guatemala: HGSJD; [200?] [accesado 20 Mayo 2012]. Disponible en: <http://www.hospitalsanjuandediosguatemala.com/index.shtml>.
11. Hospital Roosevelt. Guatemala. Historia [en línea]. Guatemala: Hospital Roosevelt; [200?] [accesado 20 mayo 2012]. [aproximadamente 2 pantallas]. Disponible en: <http://www.hospitalroosevelt.gob.gt/HospRoosevelt/inicio.htm>.
12. Mérida H. Hospital infantil de infectología ha pasado un año sin especialistas [en línea]. Guatemala: El Periodico.com.gt; 2004 [accesado 20 Mayo 2012]. Disponible en: <http://www.elperiodico.com.gt/es/20041125/actualidad/9962/>.
13. Guatemala. Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social. SIGSA. Morbilidad por dengue años 2002-2010. Guatemala: MSPAS; 2010.
14. Bandyopadhyay S, Lum LC, Kroeger A. Classifying dengue: a review of the difficulties in using the who case classification for dengue hemorrhagic fever. *Tropical Medicine and Health*. 2006 Aug; 2(8): 1238-1255.
15. Folly BB, Weffort-Santos AM, Fathmam CC, Soares LRB. Dengue-2 structural proteins associate with human proteins to produce a coagulation and innate immune response biased interactome. *BMC Infectious Diseases*. 2011; 11(34): 1.13.
16. Melino S, Paci M. Progress for dengue virus diseases towards the Ns2b-Ns3pro inhibition for a therapeutic-based approach. *FEBS Journal*. 2007 Apr; 274(12): 2986–3002.
17. Rodenhuis-Zybert IA, Wilschut J, Smit JM. Dengue virus life cycle: viral and host factors modulating infectivity. *Cell. Mol. Life Sci*. 2010 Apr; 67(16): 2773-2786.
18. Sirivichayakul C, Limkittikul K, Chanthavanich P, Jiwariyavej V, Chocejindachai W, Pengsaa K, et al. Dengue infection in children in Ratchaburi, Thailand: a cohort study. ii. clinical manifestations. *PLOS Neg Trop Dis*. 2012 Feb; 6(2): 1520.
19. Than Phuong CX, Thi Nhan N, Wills B, Kneen R, Thanah Ja, Tuyet Mai TT, et al. Evaluation of the world health organization standard tourniquet test and a modified tourniquet test in the diagnosis of dengue infection in Viet Nam. *Tropical Medicine and Health*. 2002 Feb; 7(2): 125-132.

20. Yeh W, Chen R, Wang L, Liu J, Shaio M, Yang K. Implications of previous subclinical dengue infection but not virus load in dengue hemorrhagic fever. *FEMS Immunol Med Microbiol (Taiwan)*. 2006 Jul; 48(1): 84-90.
21. Kamath SR, Ranjit S. Clinical features, complications and atypical manifestations of children with severe forms of dengue hemorrhagic fever in South India. *Indian J Pediatr*. 2006 Oct; 73(10): 889-895.
22. Organización Panamericana de la Salud. Dengue y dengue hemorrágico en las Américas: Guías Para Su Prevención Y Control. Washington D.C: OPS; 1995. [Guía No. 548].
23. Balmaseda A, Standish K, Mercado JC, Matute JC, Tellez Y, Saborío S, et al. Trends in patterns of dengue transmission over 4 years in a pediatric cohort study in Nicaragua. *JID*. 2010 Jan; 5: 5-14.
24. Dhooria GS, Bhat D, Bains H. Clinical profile and outcome in children of dengue hemorrhagic fever in North India. *Iran J Pediatr*. 2008 Sept; 18(3): 222-228.
25. Vargas Caballero ME, Aguirre Portuondo TM, Palacio Serrano H. Características clínicas de la fiebre de dengue en niños durante el brote epidémico en Santiago de Cuba. *Rev Cubana Med Trop*. 2001 Jan-Apr; 53(1): 20-23.
26. Maron GM, Escobar GA, Hidalgo EM, Clara AW, Ninnear TD, Martínez E, et al. Characterization of dengue shock syndrome in pediatric patients in El Salvador. *Pediatr Infect Dis J*. 2011 Mayo; 30(5): 449-450.
27. Phongsamart W, Yoksan S, Vanaprappa N, Chokephaibulkit K. Dengue virus infection in late pregnancy and transmission to the infants. *Pediatr Infect Dis J*. 2008 Jun; 27(6): 500-504.
28. Sirinavin S, Nuntnarumit P, Supapannachart S, Boonkasidecha S, Techasaensiri C, Yoksarn S. Vertical dengue infection: case reports and review. *Pediatr Infect Dis J*. 2004 Nov; 23(11): 1042-1047.
29. Nguyen Thanh Hung N, Lei H, Trong Lan N, Lin Y, Huang K, Bich Lien L, Lin C, et al. Dengue hemorrhagic fever in infants: a study of clinical and cytokine profiles; dengue. *JID*. 2004 Jan; 19(2): 221-232.

30. Shepard DS, Suaya JA, Halstead SB, Nathan MB, Gubler DJ, Mahoney RT, et al. Cost-effectiveness of a pediatric dengue vaccine. *Vaccine*. 2004 Mar; 12(22): 1275-1280.
31. Gulati Maheshwari A. Atypical manifestations of dengue. *Tropical Medicine and Health*. 2007 Sept; 12(9): 1087-1095.
32. Organización Panamericana de la Salud. El control de las enfermedades transmisibles. 18ª ed. Washington D.C.: OPS; 2005. (Informe Oficial de la Asociación Estadounidense de Salud Pública).
33. Victorian Government Department of Human Services. Blue Book: Guidelines for the control of infectious diseases. Melbourne Victoria: Communicable Diseases Section; Victoria Government of Human Services; 2005.
34. Vasanwala FF, Puvanendran R, Fook-chong Ng J, Suhail SM, Lee K. Could peak proteinuria determine whether patient with dengue fever develop hemorrhagic/dengue shock syndrome? –inprospective cohort study. *BMC Infect Dis*. 2011; 11(212): 1-7.
35. Barrera R. Spatial stability of adult *Aedes Aegypti* populations. *Am J Trop Med Hyg*. 2001; 85(6): 1087–1092.
36. Collado JG. Insectos y ácaros de los animales domésticos. Madrid: Salvat; 1961.
37. Ballanger-Browning K, Elder JP. Multi-modal *Aedes aegypti* mosquito reduction interventions and dengue fever prevention. *Tropical Medicine and Health*. 2009 Dec; 14(12): 1542–1551.
38. Diccionario Médico. 2a Edición. Colombia: Zamora Editores.



10. ANEXOS

10.1 Glosario

1. **Albúmina:** grupo de proteínas que se hay ampliamente distribuida en animales y plantas. En su composición suelen intervenir todos los aminoácidos, además de contener hidrógeno, carbono y nitrógeno, son ricos en azufre. En el organismo humano constituye el mayor regulador de la presión oncótica del plasma, transporta hormonas, ácidos grasos, calcio, productos tóxicos y fármacos. (38)
2. **Artralgias:** Dolor localizado en una articulación producido por un proceso de inflamación local o por un traumatismo, neuralgia, etc. (38)
3. **Ascitis:** Acumulación de líquidos en la cavidad peritoneal, por exudación o trasudación, que provoca el abultamiento del abdomen. (38)
4. **Cefalea:** Dolor en la cabeza o en el territorio de los pares craneales, como síntoma asociado o acompañante de numerosas enfermedades generales o locales. Se debe a la estimulación de órganos sensibles al dolor: bóveda craneal, dura madre, pares craneales V, IX, X, nervios espinales de la medula, arteria de la base del cráneo y sellos venosos. (38)
5. **Conjuntivitis:** Inflamación de la conjuntiva afectando a menudo los bordes palpebrales. (38)
6. **Creatinina:** Sustancia de la creatina y del fosfato de creatina en el músculo; se elimina con la orina en proporción al peso corporal del sujeto y el desarrollo de las masas musculares. El nivel en el plasma es de 0.8-1.5 mg/dL. El aumento de la concentración hemática de la creatinina y su disminución en orina, son síntomas de una grave alteración del funcionamiento renal. (38)
7. **Derrame Pleural:** Es la presencia de exudado o trasudado pleural hacia el espacio o cavidad pleural. Se caracteriza por un hemitorax abombado e inmóvil, con disminución de vibración vocales y con matidez a la percusión. (38)
8. **Dolor Abdominal:** Dolor agudo o crónico localizado o difuso en la cavidad abdominal. (38)

9. **Epistaxis:** Hemorragia procedente de los vasos de la mucosa nasal, sobre todo en la zona de Kiesselbach por causas locales, sistémicas o sin causa reconocida. (38)
10. **Equimosis:** Infiltración en los tejidos de sangre extravasado de los vasos sanguíneos, con la aparición en la piel de una zona roja negruzca. (38)
11. **Exantema:** Erupción pasajera de la piel, regular eritematosa, originada en el tejido conjuntivo vascular, distribuida por casi toda la superficie corporal. Es frecuente en las enfermedades infecciosas generalizadas y alergias. (38)
12. **Fiebre:** Elevación de la temperatura corporal, es decir, mayor de 37° C para temperatura oral o 37.5° para la rectal. (38)
13. **Hematemesis:** Vómito de sangre; se produce por sangrado de las lesiones localizadas más arriba del ángulo de Treitz. (38)
14. **Hematocrito:** Volumen de glóbulos rojos en la sangre expresado como fracción del volumen total de sangre. En pacientes hasta 12 años, el valor normal es de 35 a 40%. (38)
15. **Hemoglobina:** Hemoproteína de color rojo, presente en el citoplasma de los eritrocitos. La concentración normal de hemoglobina en pacientes de hasta 12 años es de 10-15.5 gr/100mL. (38)
16. **Leucocitos:** Término para denominar los elementos celulares blancos (glóbulos blancos) de la sangre. Pueden dividirse en dos amplios grupos: los fagocitos y los linfocitos. (38)
17. **Melena:** Deposición de sangre digerida, mezclada o no con heces, de color negro brillante, debido a la formación de hematina, por el contacto de la sangre con ácido clorhídrico. (38)
18. **Mialgias:** Dolor muscular localizado o difuso. (38)
19. **Náusea:** Sensación desagradable localizada en el epigastrio que indica la proximidad del vomito y los esfuerzos que acompañan a la necesidad de vomitar. (38)
20. **Neutrófilos:** Variedad de granulocito, que constituye una defensa importante contra las infecciones. Normalmente existen de 36-60% en pacientes de 0-12 años de edad. (38)

- 21. Nitrógeno de urea (BUN):** Cantidad de sustancias nitrogenadas presentes en la sangre en forma de urea. Se trata de un índice tosco de la función renal que aumenta en la insuficiencia de este órgano. (38)
- 22. Petequias:** Pequeña mancha redondeada plana, puntiforme, de color oscuro, provocada por la hemorragia de la piel o de las membranas mucosas. (38)
- 23. Plaquetas:** Uno de los elementos constituyentes de la sangre, en forma de discos ovales o circulares, de 2-3 um de diámetro formados en la médula ósea, y que se encuentran en la sangre en numero de 150,000-400,000 por mmL. (38)
- 24. Prueba De Torniquete Positiva:** Prueba que se realiza como diagnóstico de Dengue en la que la banda de presión arterial debe ser inflada en la parte superior del brazo en un punto medio entre la presión sistólica y diastólica por 5 min, y el número resultante de petequias en 2.5 cm cuadrados en el lado palmar del antebrazo distal a la fosa antercubital deben ser contadas. El signo es considerado positivo cuando 20 o más petequias son observadas en los 2.5 cm cuadrados. Esta evaluación refleja fragilidad capilar y trombocitopenia. (38)
- 25. Rayos X:** Radiación ionizante de corta longitud de onda, producida artificialmente por la incidencia de rayos catódicos en el anticátodo del tubo de Crookes y el tungsteno. Se emplean extensamente como medio diagnóstico y terapéutico en diversas afecciones externas o internas. (38)
- 26. Tiempo De Protrombina:** Método de exploración de la vía extrínseca de la coagulación que consiste en observar cuanto gasta en coagular una muestra de plasma junto con tromboplastina tisular y calcio en cantidades suficientes para activar dicha vía. Lo normal es de 12-14 segundos. (38)
- 27. Tiempo parcial de tromboplastina:** Tiempo que transcurre hasta la coagulación del plasma citratado después de agregarle caolin y tromboplastina parcial, así como calcio iónico. Normalmente es de aproximadamente 40 segundos. (38)
- 28. Transaminasa Glutámico-Oxalacética:** Enzima constituida por dos isoenzimas, una citoplasmática y otra mitocondrial. Su aumento en suero se produce principalmente cuando tiene lugar un infarto de miocardio o daño agudo de las células hepáticas. (38)

- 29. Transaminasa Glutámico-Pirúvica:** Enzima exclusivamente citoplasmática. Aumenta en caso de daño agudo a las células hepáticas. (38)
- 30. Ultrasonograma:** Sonidos cuya frecuencia es superior a la perceptible por el oído o por encima de 20 vibraciones por segundo. (38)
- 31. Vómitos:** Expulsión activa y violenta por la boca del contenido gástrico, como proceso reflejo complejo, controlado por el centro del vómito y que presenta diferencias de los nervios vago y glossofaríngeo, los nervios de las vías respiratorias y los de la musculatura de la pared abdominal y el diafragma. (38)

10.2 Tablas

CUADRO 5

SIGNOS Y SÍNTOMAS DE PACIENTES PEDIÁTRICOS INGRESADOS CON DENGUE CONFIRMADO
SEROLOGICAMENTE EN HOSPITAL ROOSEVELT, HOSPITAL GENERAL SAN JUAN DE DIOS,
HOSPITAL INFANTIL DE INFECTOLOGÍA Y REHABILITACIÓN DE LOS AÑOS 2007 A 2011
GUATEMALA, SEPTIEMBRE 2012

SIGNOS Y SINTOMAS											
SIGNOS Y SÍNTOMAS	H.R. ^a			H.G.S.J.D. ^b			H.I.I.R. ^c			TOTAL	%
	f	%	No. Día	f	%	No. Día	f	%	No. Día		
Acumulación de líquidos	53	56.38	5	1	4.54	4	105	55.85	5	159	52.30
Agitación	3	3.19	4	0	0	0	3	1.59	5	6	1.97
Aumento de Hematocrito	61	64.89	5	21	95.45	5	114	60.63	5	196	64.47
Choque (SCD)	14	14.89	4	1	4.54	5	24	12.76	6	39	12.82
Compromiso cardíaco	1	1.06	4	0	0	0	0	0	0	1	0.33
Compromiso orgánico	0	0	0	0	0	0	3	1.59	7	3	0.99
Daño al SNC ^d	3	3.19	2	0	0	0	4	2.12	5	7	2.30
Dolor abdominal	71	75.53	4	12	54.54	3	160	85.10	4	243	79.93
Elevación TGO ^e	31	32.97	5	8	36.36	6	91	48.40	4	130	42.76
Elevación TGP ^f	8	8.51	5	7	31.81	5	39	20.70	5	54	17.76
Erupción Cutánea	27	28.72	4	2	9.09	3	73	38.82	4	102	33.55
Fiebre	89	94.68	1	21	95.45	1	185	98.40	1	295	97.04
Hepatomegalia	18	19.14	5	7	31.81	4	35	18.61	5	60	19.73
Insuficiencia Respiratoria	4	4.25	5	0	0	0	7	3.72	6	11	3.62
Letargia	7	7.44	6	1	4.54	1	35	18.61	4	43	14.14
Leucopenia	46	48.93	5	12	54.54	5	120	63.82	4	178	58.55
Molestias y dolor	58	61.70	1	3	13.63	2	127	67.55	2	188	61.84
Nauseas	21	22.34	2	4	18.18	2	55	29.25	3	80	26.32
Plaquetopenia	91	96.80	5	22	100	5	183	97.40	4	296	97.37
Prueba de Torniquete	1	1.06		1	4.54		10	5.31		12	3.95
Sangrado de mucosas	63	67.02	4	22	100	4	112	59.57	4	197	64.80
Sangrado Intenso	7	7.44	5	13	59.09	4	9	4.78	6	29	9.54
Vómitos	32	34.04	2	16	73	2	100	53.19	3	148	48.68
Vómitos persistentes	31	32.97	3	16	72.72	2	54	28.72	4	101	33.22

FUENTE: ficha de recolección de datos

CUADRO 6

**COMPLICACIONES SEGÚN ORGANO BLANCO DE PACIENTES PEDIÁTRICOS INGRESADOS CON
DENGUE CONFIRMADO EN HOSPITAL ROOSEVELT, HOSPITAL GENERAL SAN JUAN DE DIOS,
HOSPITAL INFANTIL DE INFECTOLOGÍA Y REHABILITACIÓN DE LOS AÑOS 2007 A 2011
GUATEMALA, SEPTIEMBRE 2012**

Complicaciones								
COMPLICACIONES	H.R. ^a		H.G.S.J.D. ^b		H.I.I.R. ^c		TOTAL	%
	f	%	f	%	f	%		
Cardíacas	1	1.06	0	0	0	0	1	0.32
Choque	14	14.89	1	4.54	24	12.76	39	12.82
Coagulación intravascular diseminada	3	3.19	0	0	2	1.06	5	1.64
Colescistitis	12	12.76	2	9.09	53	28.19	67	22.03
Convulsión febril	3	3.19	0	0	4	2.12	7	2.30
Derrame pleural	17	18.08	0	0	69	36.70	86	28.28
Hepatitis	31	32.97	6	27.27	84	44.68	121	39.80
Hepatomegalia	18	19.14	7	31.81	35	18.61	60	19.74
Hiperkalemia	4	4.25	0	0	5	2.65	9	2.96
Hiponatremia	18	19.14	2	9.09	33	17.55	53	17.43
Insuficiencia renal aguda	17	18.08	2	9.09	7	3.72	26	8.55
Plaquetopenia	83	88.29	17	77.27	166	88.29	266	87.50
Prolongación de Tiempos de Coagulación	27	28.72	8	36.36	12	6.38	47	15.46

FUENTE: ficha de recolección de datos

CUADRO 7

**OTROS SIGNOS Y SINTOMAS DE PACIENTES PEDIATRICOS INGRESADOS CON DENGUE CONFIRMADO SEROLOGICAMENTE EN HOSPITAL ROOSEVELT, HOSPITAL GENERAL SAN JUAN DE DIOS, HOSPITAL INFANTIL DE INFECTOLOGÍA Y REHABILITACIÓN DE LOS AÑOS 2007 A 2011
GUATEMALA, SEPTIEMBRE 2012**

Otros Signos y Síntomas											
signos	H.R. ^a			H.G.S.J.D. ^b			H.I.I.R. ^c			TOTAL	
	f	%	No. Día	f	%	No. Día	f	%	No. Día	TOTAL	%
Diarrea	11	11.70	3	4	18.18	4	18	9.57	4	33	10.85
Edema	1	1.06	2	0	0	0	6	3.19	6	7	2.30
Epistaxis	34	36.17	4	22	100	4	33	17.55	4	89	29.27
Gingivorragia	3	3.19	5	0	0	0	2	1.06	5	5	1.64
Hematemesis	11	11.70	5	8	36.36	5	20	10.63	4	39	12.83
Melena	7	7.44	4	3	13.63	6	6	3.19	4	16	5.26

FUENTE: ficha de recolección de datos

*^a Hospital Roosevelt, ^b Hospital General San Juan de Dios, ^c Hospital Infantil de Infectología y Rehabilitación

CUADRO 8

**REPOSICIÓN DE FLUIDOS EN PACIENTES PEDIATRICOS INGRESADOS CON DENGUE CONFIRMADO SEROLOGICAMENTE EN HOSPITAL ROOSEVELT, HOSPITAL GENERAL SAN JUAN DE DIOS, HOSPITAL INFANTIL DE INFECTOLOGÍA Y REHABILITACIÓN DE LOS AÑOS 2007 A 2011
GUATEMALA, SEPTIEMBRE 2012**

Reposición de Fluidos								
COMPONENTES	H.R. ^a		H.G.S.J.D. ^b		H.I.I.R. ^c		TOTAL	
	f	%	F	%	f	%	TOTAL	%
Albumina	0	0	0	0	2	1.06	2	0.75
Células Empacadas	10	10.64	4	18.18	4	2.12	18	5.99
Plaquetas	14	14.89	4	18.18	3	1.60	21	6.90
Plasma Fresco	8	8.51	2	9.09	1	0.53	11	3.61

FUENTE: ficha de recolección de datos

*^a Hospital Roosevelt, ^b Hospital General San Juan de Dios, ^c Hospital Infantil de Infectología y Rehabilitación

CUADRO 9

**PROMEDIO DE NIVELES DE LDH DE PACIENTES PEDIATRICOS INGRESADOS CON DENGUE CONFIRMADO SEROLOGICAMENTE EN HOSPITAL ROOSEVELT, HOSPITAL GENERAL SAN JUAN DE DIOS, HOSPITAL INFANTIL DE INFECTOLOGÍA Y REHABILITACIÓN DE LOS AÑOS 2007 A 2011
GUATEMALA, SEPTIEMBRE 2012**

LDH											
	H.R. ^a			H.G.S.J.D ^b			H.I.I.R ^c			TOTAL	
LDH	f	%	laboratorio	f	%	laboratorio	f	%	laboratorio	TOTAL	%
TOTAL	22	23.40	1138	9	40.90	725.22	19	10.10	997.21	50	16.44

FUENTE: ficha de recolección de datos

*^a Hospital Roosevelt, ^b Hospital General San Juan de Dios, ^c Hospital Infantil de Infectología y Rehabilitación