

# Dengue

Actualizado el 31 de julio de 2017, 12:00 a.m.

- es posible que la administración conjunta de CYD-TDV y una reactivación inyectada de la vacuna contra la difteria, el tétanos, la tos ferina acelular, la polio inactivada y la *Haemophilus influenzae* tipo b (Pentaxim) no afecte la inmunogenicidad ni la inocuidad de ninguna de las dos vacunas, según un ensayo aleatorizado con 732 niños sanos de 15-18 meses de edad (Pediatr Infect Dis J 2017 Jun) [ver actualización](#)
- es posible que la transfusión profiláctica de plaquetas no reduzca el riesgo de hemorragia clínica en adultos con dengue y trombocitopenia (Lancet 2017 Apr 22) [ver actualización](#)
- revisión sobre prevención y control del dengue (Lancet Infect Dis 2017 Mar) [ver actualización](#)

## Generalidades y recomendaciones

### Antecedentes

- el dengue es una enfermedad viral transmitida por mosquitos presente en todas las regiones del mundo; sus áreas de mayor prevalencia son
  - Sudeste de Asia (seriamente afectada)
  - Pacífico Occidental (seriamente afectada)
  - Américas (seriamente afectada)
  - Mediterráneo Oriental
  - Africa
- más de 50 millones de infecciones ocurren cada año
- la infección puede ser asintomática o presentarse como una enfermedad febril autolimitada leve en la mayoría de los pacientes
- en una minoría avanza hacia la forma severa, que puede estar caracterizada por
  - pérdida de plasma, que puede conducir a shock
  - hemorragia
  - daño severo a órganos
- síntomas que constituyen signos de alarma de dengue severo
  - dolor abdominal
  - vómitos persistentes
  - sangramiento de las mucosas
  - letargo o agitación

### Evaluación

- resultados de laboratorio frecuentes: leucopenia, trombocitopenia, hematocrito elevado
- el enfoque diagnóstico puede variar según los recursos disponibles
- se puede realizar un diagnóstico empírico basado en los resultados clínicos compatibles y la exposición
- la confirmación de laboratorio se puede realizar mediante
  - cultivo celular viral
  - pruebas de amplificación del ácido nucleico (NAAT)
  - serología
  - pruebas de antígenos del dengue
- la prueba del torniquete es un componente de la definición de caso de la Organización Mundial de la Salud y puede ser útil para el diagnóstico precoz
- la prueba se realiza inflando el manguito de presión arterial en el antebrazo hasta una presión intermedia entre la presión sistólica y la diastólica, y manteniendo esa presión durante 5 minutos
- se considera que la prueba es positiva si aparecen  $\geq 20$  petequias en un área de piel del antebrazo de  $2,5 \text{ cm}^2$

### **Manejo**

- el reconocimiento temprano y la valoración del grado de severidad de la enfermedad son fundamentales para el manejo
- la atención médica de apoyo es la base del manejo, y se basa en
  - reanimación oral o mediante fluidos intravenosos, según la severidad de la enfermedad
  - transfusión de glóbulos rojos en caso de complicaciones hemorrágicas
- ingresar a los pacientes con dengue probable que muestren signos de alarma, pacientes con comorbilidades, pacientes con dengue severo y pacientes incapaces de mantenerse hidratados mediante la ingestión oral de líquidos

### **Prevención**

- las medidas preventivas están centradas en el control de los mosquitos
- una vacuna viva atenuada contra el dengue (CYD-TDF) ha sido licenciada en algunos países; la Organización Mundial de la Salud recomienda que se valore su uso sólo en países con alta endemicidad

### **Resúmenes relacionados**

- infección por el virus del Nilo Occidental
- fiebre amarilla
- fiebre chikungunya

- infección por el virus del Zika
- protección contra los mosquitos

## Información general

### Descripción

- infección febril aguda producida por el virus del dengue (arbovirus) y transmitida por mosquitos *Aedes*
- la infección puede ser asintomática o presentarse con síntomas que van desde la hipertermia moderada hasta el shock y la muerte

### También denominado

- términos aprobados por la Organización Mundial de la Salud en 1997 para clasificar la enfermedad
  - fiebre del dengue (FD)
  - dengue hemorrágico (DH)
  - síndrome de shock por dengue (SSD)
- fiebre rompehuesos o quebrantahuesos
- fiebre del dandy
- se puede encontrar una revisión del uso del término fiebre quebrantahuesos en español y del término dengue en [Am J Trop Med Hyg 1998 Aug;59\(2\):272 PDF](#)

## Definiciones

### Definiciones de caso según la Organización Mundial de la Salud (OMS)

- existen desacuerdos en el uso de la definición de caso de 1997 y 2009. Generalmente se prefiere usar la de 1997 en investigaciones sobre patogénesis, y la de 2009 para la vigilancia y la elaboración de informes sobre la enfermedad ([Paediatr Int Child Health 2012 May;32 Suppl 1:5EBSCOhost Full Text](#))
- **definiciones de caso de la OMS 2009**
  - dengue probable sin signos de alarma (aún puede conducir a dengue severo)
    - vivir o viajar a zona endémica
    - fiebre
    - $\geq 2$  de las siguientes manifestaciones:
      - náuseas o vómitos
      - erupción cutánea
      - dolor intenso o persistente
      - prueba del torniquete positiva
      - leucopenia
  - dengue probable con signos de alarma

- las manifestaciones anteriores y alguna de las siguientes
  - dolor o sensibilidad abdominal
  - vómitos persistentes
  - acumulación de líquido en el examen físico
  - sangramiento de las mucosas
  - letargo o agitación
  - agrandamiento del hígado > 2 cm
  - aumento del hematocrito con descenso rápido del conteo de plaquetas
- dengue severo (puede desarrollarse incluso sin signos de alarma)
  - pérdida severa de plasma que conduce a shock o acumulación de líquido con distrés respiratorio
  - hemorragia severa
  - daño severo a órganos
    - alanina aminotransferasa o aspartato-aminotransferasa  $\geq 1,000$  unidades/L
    - alteraciones de la conciencia
    - participación de otros órganos, por ej. el corazón
- dengue confirmado en laboratorio – confirmación de la enfermedad en el laboratorio (importante cuando no hay signos de pérdida de plasma)
- **definiciones de caso de la OMS 1997**
  - dengue probable
    - las dos situaciones siguientes
      - enfermedad febril aguda con  $\geq 2$  de las siguientes manifestaciones:
        - dolor de cabeza
        - dolor retro-orbital
        - mialgia
        - artralgia
        - erupción cutánea
        - manifestaciones hemorrágicas
        - leucopenia
      - serología de apoyo o presentación en el mismo lugar y momento que otros casos confirmados
  - dengue confirmado definido como caso confirmado por resultados de laboratorio, entre ellos:

- aislamiento del virus
- incremento de cuatro veces en los títulos de anticuerpos de inmunoglobulina G (IgG) o inmunoglobulina M (IgM) recíproca en muestras pareadas
- identificación de antígeno viral
- detección de secuencias genómicas mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR)
- dengue de notificación obligatoria definido como todo caso probable o confirmado
- dengue hemorrágico definido como la presencia de los cuatro síntomas siguientes
  - fiebre o antecedentes de fiebre aguda de 2-7 días de duración que puede ser bifásica
  - evidencia de tendencia hemorrágica en  $\geq 1$  de las siguientes situaciones:
    - prueba del torniquete positiva
    - petequia, púrpura o equimosis
    - sangramiento de las mucosas, el tracto gastrointestinal, los sitios de las inyecciones u otros lugares
    - hematemesis o melenas
  - trombocitopenia ( $\leq 100\ 000$  células/mm<sup>3</sup>)
  - evidencia de pérdida de plasma en al menos 1 de los siguientes casos:
    - hematocrito  $\geq 20\%$  por encima del promedio para la edad, el sexo y la población
    - descenso de  $\geq 20\%$  del hematocrito después de la terapia de reemplazo de volumen
    - signos de pérdida de plasma, tales como derrame pleural, ascitis e hipoproteinemia
- síndrome de shock por dengue definido como los 4 criterios del dengue hemorrágico y evidencias de insuficiencia circulatoria que se manifiesta como 1 de las siguientes situaciones:
  - pulso débil y rápido con estrechamiento de la presión del pulso ( $< 20$  mm Hg [2,7 kPa])
  - hipotensión para la edad con agitación y frío, piel húmeda
- Referencia – Directrices de la OMS sobre dengue hemorrágico ([WHO 1997](#))
- *Comentario de Dynamed* – generalmente el shock por dengue se produce durante o poco después de la resolución de la fiebre

- **continúa el debate sobre cuál es el sistema de clasificación más apropiado para el dengue**
  - **las definiciones de caso revisadas de la OMS (2009) parecen ser más eficaces para predecir la necesidad de intervenciones mayores que el sistema clasificatorio anterior (1997) (evidencia de nivel 2 –nivel medio–)**
    - basado en un estudio de cohorte prospectivo sin validación
    - se evaluaron 2 259 pacientes con sospecha de dengue en 7 países del Sudeste de Asia y América Latina en el período 2006-2007
    - se incluyeron en el análisis 1 734 pacientes con infección confirmada en laboratorio (la mayoría captados en centros de atención hospitalaria)
    - 230 de los 1 585 que requirieron hospitalización recibieron intervenciones mayores (por ejemplo, reanimación por shock o transfusión)
    - en cuanto a la necesidad de una intervención mayor
      - la clasificación del dengue hemorrágico (DH) tuvo una sensibilidad de 70% y una especificidad de 100% (sistema anterior)
      - la clasificación del dengue hemorrágico (DH) o el síndrome de shock por dengue (SSD) tuvo una sensibilidad de 76% y una especificidad de 54% (sistema anterior)
      - la clasificación del dengue severo tuvo una sensibilidad de 96% y una especificidad de 97% con el sistema clasificatorio revisado
    - Referencia - [Trop Med Int Health 2011 Aug;16\(8\):936 full-text](#)
  - **es posible que la definición de caso de la OMS de 2009 tenga mayor sensibilidad y una especificidad similar a la de 1997 para la identificación del dengue severo (evidencia de nivel 2 –nivel medio–)**
    - basado en una revisión sistemática en que no se reportan las medidas de calidad de los estudios individuales
    - revisión sistemática de 12 estudios de cohorte en que se comparan las definiciones de caso de la OMS de 2009 y 1997 en adultos y niños
    - desempeño de las definiciones de caso de la OMS para la identificación del dengue severo en 5 estudios
      - definición de caso de la OMS de 2009
        - sensibilidad 59%-98%
        - especificidad 41%-99%
      - definición de caso de la OMS de 1997
        - sensibilidad 25%-90%
        - especificidad 25%-100%

- definición de caso de la OMS de 2009 asociada con una aplicación clínica más fácil en 2 estudios
- no se encontró ningún estudio en que se compararan las definiciones de caso de la OMS de 2009 y 1997 en cuanto a vigilancia, informes o investigaciones sobre el dengue
- Referencia - [Am J Trop Med Hyg 2014 Sep;91\(3\):621EBSCOhost Full Text](#)
- no se encontró ninguna diferencia clínicamente relevante entre el sistema de clasificación anterior y el revisado en una revisión retrospectiva de 132 personas que regresaban de un viaje con dengue probable o confirmado en laboratorio ([Trop Med Int Health 2012 Aug;17\(8\):1023](#)); se puede encontrar un comentario en [Clin Infect Dis 2011 Sep;53\(6\):563](#)
- *Comentario de DynaMed* – las definiciones más amplias de dengue severo y dengue sin signos de alarma incluidas en las definiciones de caso revisadas pueden conducir a un exceso de hospitalización en algunos contextos, sobre todo en contextos de recursos limitados donde no es posible atender una gran cantidad de pacientes.

## Epidemiología

### Factores de riesgo

- personas que viven o viajan a regiones tropicales y subtropicales, sobre todo a zonas rurales
- zonas de endemicidad
  - Sudeste de Asia (seriamente afectada)
  - Pacífico Occidental (seriamente afectada)
  - las Américas (seriamente afectada)
  - Mediterráneo Oriental
  - Africa
- factores de riesgo de enfermedad más severa
  - niños pequeños
    - edades de 5-10 meses asociadas con un aumento del riesgo de dengue hemorrágico / síndrome de shock por dengue
    - relacionado con inmunidad pasiva adquirida de los anticuerpos maternos (ver la sección Patogénesis)
    - de hecho la infección primaria con dengue se comporta como infección secundaria (secuencial) con un serotipo distinto del virus
    - Referencia - [Am J Trop Med Hyg 2008 Aug;79\(2\):262](#), [PLoS Negl Trop Dis 2013 Sep 26;7\(9\):e2412EBSCOhost Full Text full-text](#)
  - infección secundaria por serotipos distintos del virus

- infección secuencial por serotipos distintos del virus del dengue demostrada en 11 de 12 fallecimientos durante la epidemia de 1997 en Santiago de Cuba ([Int J Infect Dis 1999 Spring;3\(3\):130](#))
- en un estudio prospectivo realizado en Bangkok, Tailandia, se requirió hospitalización en 0 de 47 infecciones primarias con dengue en comparación con 7 de 56 (12,5%) infecciones secundarias ( $p = 0,012$ ) ([Am J Trop Med Hyg 1988 Jan;38\(1\):172](#))
- un largo intervalo de tiempo entre ataques de serotipos distintos del dengue puede aumentar el riesgo de enfermedad severa
  - brote de dengue hemorrágico provocado por 2 infecciones de dengue con una separación de  $> 20$  años reportado en La Habana, Cuba, durante la epidemia de 2001-2002 ([Int J Infect Dis 2005 Sep;9\(5\):280](#))
- una revisión sistemática de 198 estudios en que se comparan factores asociados con el síndrome de shock por dengue y el dengue hemorrágico identificó las edades tempranas, la infección secundaria, el sexo femenino y la infección con el serotipo 2 del dengue como factores de riesgo para el avance hacia el síndrome de shock por dengue ([PLoS Negl Trop Dis 2013 Sep 26;7\(9\):e2412EBSCOhost Full Text full-text](#))
- edad  $> 40$  años, infección secundaria, diabetes mellitus, letargo, vesícula biliar gruesa y hospitalización tardía asociados con el avance hacia el dengue hemorrágico en un estudio de cohorte retrospectivo con 667 pacientes ([BMC Infect Dis 2015 Sep 30;15:399EBSCOhost Full Text](#))
- edad  $> 40$  años, vómitos persistentes, linfocitos atípicos absolutos  $> 300$  céls/mcl y nivel de lactato  $\geq 2$  mmol/l asociados con la aparición de dengue severo en estudio de cohorte prospectivo con 153 pacientes hospitalizados con dengue ([BMC Infect Dis 2015 Oct 14;15:420EBSCOhost Full Text full-text](#))
- la diabetes mellitus fue un factor de riesgo de dengue hemorrágico / síndrome de shock por dengue en Cuba (Diab Vasc Dis Res 2008 Sep;5(3):213 PDF), Brasil (PLoS Negl Trop Dis 2010 Jun 1;4(6):e699EBSCOhost Full Text full-text), Singapur (Int J Infect Dis 2007 May;11(3):263) y Taiwán (J Microbiol Immunol Infect 2006 Apr;39(2):121)

## Etiología y patogénesis

### Patógeno

- virus del dengue
  - miembro de la familia *Flaviviridae*, género *Flavivirus*
  - virus ARN de sentido positivo con genoma de 11 kilobases
  - genoma hospedado en envoltura lipídica y códigos
    - 3 proteínas estructurales
    - 7 proteínas no estructurales (NS)

- 4 serotipos genéticamente distintos pero estrechamente relacionados (que siguen el ciclo humano)
  - virus del dengue tipo 1 (abreviado como DENV-1 o DEN-1)
  - virus del dengue tipo 2 (DENV-2 o DEN-2) (el genotipo asiático puede estar asociado con enfermedad más severa)
  - virus del dengue tipo 3 (DENV-3 o DEN-3)
  - virus del dengue tipo 4 (DENV-4 o DEN-4)
- aislado un quinto serotipo, que sigue el ciclo selvático ([Med J Armed Forces India 2015 Jan;71\(1\):67](#))

## Transmisión

- **los mosquitos son los principales vectores de la transmisión**
  - mosquito *Aedes aegypti*
    - principal especie transmisora del virus
    - asociado con epidemias de rápido movimiento
    - los *A. aegypti* adultos vuelan distancias relativamente cortas (máximo de 512 metros) y su desplazamiento no depende de la estación del año o la edad, según 21 experimentos de marcado-liberación-recaptura realizados de 1991 a 2002 ([Am J Trop Med Hyg 2005 Feb;72\(2\):209 full-text](#))
  - otros mosquitos involucrados en los brotes:
    - *Aedes albopictus* – vector ineficiente (secundario); provoca brotes de lento movimiento
    - *Aedes polynesiensis* – reconocido como vector del dengue
    - *Aedes scutellaris*
  - período de incubación extrínseca para los mosquitos: 8-12 días (después de picar a una persona infectada, el mosquito se infecta y puede transmitir el virus después del período de incubación extrínseca) ([Clin Microbiol Rev 1998 Jul;11\(3\):480 full-text](#))
- **hospedero reservorio del virus**
  - en el ciclo humano de la transmisión del dengue, los seres humanos son los únicos hospederos reservorios conocidos
  - existen varios primates que pueden infectarse, pero su función en la transmisión no está bien establecida
  - Referencia - [Nat Rev Microbiol 2011 Jun 13;9\(7\):532EBSCOhost Full Text full-text](#), [Adv Virus Res 2008;72:1](#)
- **la transmisión vertical del dengue es rara**

- basado en una cohorte prospectiva de 2 531 muestras séricas pareadas maternas y de cordón umbilical analizadas para detectar la inmunoglobulina M (IgM) específica del dengue
- 63 (2,5%) muestras maternas positivas para IgM específica del dengue
- 1 (1,6%) muestra de cordón umbilical positiva para IgM específica del dengue
- al comparar los resultados de bebés nacidos de mujeres infectadas con dengue vs. no infectadas, no se encontró ninguna diferencia en
  - tasas de nacimientos prematuros
  - tipo de parto
  - hemorragia postparto
  - bajo peso al nacer
  - resultados neonatales
- Referencia - [Obstet Gynecol 2008 May;111\(5\):1111](#)
- se pueden encontrar informes de casos y una revisión en [Pediatr Infect Dis J 2004 Nov;23\(11\):1042](#)
- **la transmisión por exposición a sangre infectada o transplantes es rara, pero se ha reportado**
  - 0,5% de los donantes de sangre de Río de Janeiro y 0,8% de los de Recife con ARN detectable de virus del dengue serotipo 4 en la sangre durante la epidemia de dengue de 2012 en Brasil ([J Infect Dis 2016 Mar 1;213\(5\):694](#))
  - 0,4% de los donantes de sangre infectados con virus del dengue (DENV) en la epidemia de dengue de 2010 en Brasil ([Transfusion 2012 Aug;52\(8\):1667](#))
  - 0,19% de los donantes de sangre infectados con DENV y 1 transmisión de dengue severo mediante transfusión reportada durante la epidemia de dengue de 2007 en Puerto Rico ([Transfusion 2012 Aug;52\(8\):1657](#))
  - se han detectado donaciones de sangre virémica en Puerto Rico, Brasil y Honduras ([Transfusion 2008 Jul;48\(7\):1348](#), [Transfusion 2008 Jul;48\(7\):1355](#)); se puede encontrar un editorial en [Transfusion 2008 Jul;48\(7\):1279](#)
  - es muy probable que transfusiones de sangre proveniente de un único donante asintomático estén asociadas con la transmisión a 3 receptores de hemoderivados, según informe de caso ([N Engl J Med 2008 Oct 2;359\(14\):1526 full-text](#))
  - transmisión mucocutánea nosocomial por exposición a sangre infectada de viajero febril descrita en informe de caso ([Clin Infect Dis 2004 Sep 15;39\(6\):e56](#)); se puede encontrar un comentario en [Clin Infect Dis 2005 Mar 1;40\(5\):774](#)

- un niño murió en Puerto Rico luego de un trasplante de médula ósea obtenida de un donante infectado con el serotipo 4 del virus del dengue ([Am J Trop Med Hyg 2001 Jan-Feb;64\(1-2\):67 PDF](#))
- transmisión probable de virus del dengue 1 de donante renal vivo infectado al receptor del trasplante provocó dengue hemorrágico en una zona endémica de dengue de Singapur, según informe de caso ([Nephrol Dial Transplant 2005 Feb;20\(2\):447 full-text](#))
- informe de caso sobre transmisión del dengue de donante a receptor en trasplante de hígado de donante vivo en [Liver Transpl 2013 Dec;19\(12\):1413EBSCOhost Full Text](#)
- infección con virus del dengue adquirida en laboratorio descrita en informe de caso ([PLoS Negl Trop Dis 2011 Nov;5\(11\):e1324EBSCOhost Full Text full-text](#))

## Patogénesis

- el virus se inocula a través de la piel mediante la picadura de un mosquito
  - a partir de ese momento no está bien definida la patogénesis, pero un modelo de infecciones propuesto sugiere que
    - el virus infecta las células dendríticas de la piel y luego se propaga a los nódulos linfáticos a través de los vasos linfáticos
    - la replicación del virus se produce en los fagocitos mononucleares
    - la infección se propaga hematógicamente
    - la replicación viral también ocurre en las células de Kupffer y otros macrófagos
    - los hepatocitos se infectan en casos severos
- los factores que conducen a la enfermedad severa aún no se comprenden bien, pero entre los mecanismos propuestos están los siguientes
  - virulencia variable de las cepas y genotipos del dengue
    - los tipos 2 y 3 del virus del dengue (DENV-2 y DENV-3) parecen estar asociados con la enfermedad severa
    - DENV-1 y DENV-4 parecen estar asociados con formas más leves de la enfermedad
    - una mutación única del DENV-2 puede haberle conferido eficacia viral durante el brote de 1997 en Cuba ([Paediatr Int Child Health 2012 May;32 Suppl 1:5EBSCOhost Full Text](#))
  - la respuesta inmunológica a la infección secundaria puede ser más proinflamatoria que a la infección primaria
    - la respuesta inmunológica humoral es la mejor estudiada

- es posible que los anticuerpos pre-existentes no neutralicen el segundo serotipo de la infección
- en su lugar se produce captación viral en las células portadoras de receptores gamma Fc, tales como los monocitos y macrófagos,
- lo que conduce a un aumento de la replicación viral con viremia 10-100 veces mayor que en el dengue primario reportado,
- fenómeno denominado intensificación inmunológica dependiente de anticuerpos, descrita por primera vez en [Nature 1977 Feb 24;265\(5596\):739](#), [J Infect Dis 2000 Jan;181\(1\):2](#)
- la respuesta inmunológica celular también puede ser aberrantemente robusta en la infección secundaria
  - mayor amplitud y magnitud de la respuesta de las células T asociada con la enfermedad severa,
  - lo que puede conducir a una excesiva respuesta proinflamatoria, como el interferón gamma (IFN), el factor de necrosis tumoral (TNF) alfa y el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) A
  - concentraciones elevadas de citocinas también pueden provocar pérdida de plasma y daño tisular
  - las respuestas de reactividad cruzada de las células T también pueden provocar daño tisular
- puede producirse una alteración de la respuesta inmunológica innata en el síndrome de shock por dengue en comparación con el dengue o el dengue hemorrágico
  - los perfiles de expresión genética han mostrado
    - mayor abundancia de transcripciones asociadas a neutrófilos ([J Virol 2010 Dec;84\(24\):12982](#))
    - menor abundancia de transcripciones de linfocitos T y NK
    - mayor abundancia de transcripciones anti-inflamatorias y de remodelación / reparación
    - mayor abundancia de genes de respuesta inmunológica innata
    - Referencia - [PLoS One 2010 Jul 20;5\(7\):e11671EBSCOhost Full Text](#)
- factores genéticos del hospedero
  - determinados polimorfismos HLA pueden estar asociados con la protección o la susceptibilidad ante la infección
  - en un estudio de asociación genómica con más de 2 000 niños se identificaron 2 ubicaciones asociadas con la susceptibilidad

- MICB (secuencia polipeptídica B de MHC clase I), que puede ser importante para la activación temprana de las células NK o T en la infección
- PLCE1 (fosfolipasa C, épsilon 1), que puede desempeñar un papel en el mantenimiento vascular del endotelio
- Referencia - [Nat Genet 2011 Oct 16;43\(11\):1139EBSCOhost Full Text](#)

### **Respuesta inmunológica**

- respuesta inmunológica humoral mediante la generación de anticuerpos neutralizantes
  - se producen anticuerpos en las proteínas E, pre-M y NS1
  - los anticuerpos neutralizantes que se unen a la proteína E evitan la unión a los receptores y la fusión de la envoltura vírica con las células hospederas
  - en pacientes con infección primaria
    - los anticuerpos de inmunoglobulina M (IgM) son los primeros que aparecen
      - detectables en 50% de los pacientes 3-5 días después del inicio de la enfermedad
      - detectables en 90% de los pacientes en el día 10
      - los valores máximos se alcanzan 14 días después del inicio de los síntomas y declinan a niveles no detectables después de 2-3 meses
    - los anticuerpos de inmunoglobulina (IgG) son detectables 7 días después de la enfermedad y es probable que sigan siendo detectables durante toda la vida
  - durante la infección secundaria, se pueden detectar altos niveles de IgG incluso en la fase aguda, mientras que los valores de anticuerpos de IgM son significativamente menores que en la infección primaria
  - Referencia - [Annu Rev Pathol 2013 Jan 24;8:411](#)
- la infección primaria crea inmunidad para toda la vida contra el serotipo responsable de la infección y previene la enfermedad clínica por otros serotipos durante 2-3 meses

### **Antecedentes y examen físico**

#### **Antecedentes**

#### **Motivo de la consulta (MC)**

- la mayoría de las infecciones con dengue son asintomáticas o subclínicas
- síntomas de dengue probable
  - fiebre (generalmente entre 4 y 10 días después de la exposición)
  - náuseas / vómitos

- erupción cutánea
  - generalmente empieza como eritema facial o generalizado
  - seguido por erupción maculopapular o morbiliforme
- dolores intensos o persistentes
- síntomas que constituyen signos de alarma del desarrollo de dengue severo
  - dolor abdominal
  - vómitos persistentes
  - sangramiento de las mucosas
  - letargo o agitación
- síntomas de dengue severo
  - distrés respiratorio
  - hemorragia severa
  - síntomas de fallo orgánico
  - síntomas de shock

### **Historia de la enfermedad actual (HEA)**

- **información importante que se debe obtener sobre la enfermedad actual**
  - residencia o viaje a zona endémica en los últimos 14 días
  - exposición a personas con dengue conocido
  - fecha de inicio de la fiebre
  - signos de alarma
    - dolor o sensibilidad abdominal
    - vómitos persistentes
    - sangramiento de las mucosas
    - acumulación de líquido
    - letargo o agitación
  - estado de hidratación
    - ingestión de líquido
    - producción de orina
  - vómitos y diarreas
  - cambios en el estado mental
- **síntomas por etapa de la enfermedad**
  - **período de incubación** – 4-10 días (sin síntomas)

- **fase febril** – primeros 2-7 días (difícil distinguir entre enfermedad febril por dengue o por otra causa)
  - fiebre alta repentina
  - náuseas / vómitos
  - anorexia
  - erupción cutánea
  - rubor facial
  - dolores corporales
  - mialgias y artralgias
  - dolor de cabeza
  - también pueden aparecer
    - dolor de garganta
    - inyección conjuntival
    - dolor abdominal
    - letargo o agitación
    - convulsiones febriles en los niños
  - entre los síntomas posibles de hemorragia en esta fase están los siguientes
    - sangramiento nasal
    - sangramiento de las encías
    - petequias
    - hemorragia severa (no es común en esta fase), por ej. hemorragia vaginal o gastrointestinal
- **fase crítica** – ocurre entre los días 3-7 de la enfermedad
  - la fiebre desciende a  $\leq 37,5-38$  grados C (99,5-100,4 grados F)
  - dura 24-48 horas
  - es la etapa en que se puede presentar pérdida de plasma, daño a órganos, hemorragia severa o shock
    - los síntomas incluyen
      - distrés respiratorio
      - alteración de la conciencia
      - hemorragia vaginal
      - hematemesis o melenas
- **fase de recuperación** – ocurre después de la resolución de la fase crítica

- caracterizada por la resorción de líquido del tejido extravascular
- resolución de los síntomas
- puede aparecer prurito
- puede producirse distrés respiratorio causado por edema pulmonar o insuficiencia cardíaca si se administró una cantidad excesiva de líquidos durante la fase crítica

### **Historial de la medicación**

- ingestión reciente de medicamentos que pueden aumentar el riesgo de hemorragia
  - aspirina
  - ibuprofeno
  - corticosteroides

### **Historial médico anterior (HMA)**

- padecimientos que pueden aumentar el riesgo de complicaciones
  - obesidad
  - embarazo
  - diabetes mellitus
  - hipertensión
  - enfermedad de células falciformes
  - asma
  - insuficiencia renal
  - enfermedad hemolítica

### **Historial social (HS)**

- vivir o haber viajado recientemente a zona endémica
- antecedentes de dengue en la familia o el vecindario
- factores en que se deben valorar otras enfermedades
  - caminata reciente en la selva o natación en agua dulce (valorar otras enfermedades)
  - sexo no protegido recientemente (valorar infección aguda con VIH)
  - uso de drogas (valorar infección aguda con VIH)

### **Examen físico**

#### **Características físicas generales**

- evaluar signos de shock
  - shock compensado

- taquicardia
- pulso débil
- llenado capilar retardado (> 2 segundos)
- extremidades frías
- taquipnea
- estrechamiento de la presión del pulso (presión sistólica normal pero presión diastólica en aumento)
- choque hipotensivo
  - bradicardia o taquicardia severa en caso de shock tardío
  - pulso débil o ausente
  - llenado capilar muy retardado
  - extremidades frías y húmedas
  - respiración de Kussmaul (respiración rápida y profunda generalmente con compensación de la acidosis metabólica)
  - hipotensión o estrechamiento de la presión del pulso (< 20 mm Hg de diferencia entre la presión sistólica y la diastólica)
- la bradicardia relativa es más común en el dengue que en otras enfermedades infecciosas
  - basado en una comparación de 50 pacientes adultos con dengue febril y 50 pacientes con otras enfermedades infecciosas en Singapur
  - Referencia - [Emerg Infect Dis 2007 Apr;13\(4\):650EBSCOhost Full Text](#); se puede encontrar un comentario en [Emerg Infect Dis 2008 Feb;14\(2\):350EBSCOhost Full Text PDF](#)
- evaluar el estado mental – letargo, agitación, coma, convulsiones
- valorar la realización de la prueba del torniquete para comprobar la aparición de petequias

## **Piel**

- erupción cutánea
  - erupción cutánea inicial en 50%-82% de los pacientes con dengue
  - la erupción cutánea inicial toma la forma de rubor y eritema facial poco antes de aparecer otros síntomas o cuando los mismos aparecen
  - la segunda erupción es maculopapular o morbiliforme y aparece 3-6 días después del inicio de la fiebre
    - las lesiones pueden unirse hasta dar la apariencia de un eritema general con áreas redondeadas de piel no afectada (tradicionalmente descritas como “islas blancas en un mar rojo”)

- comienza en el dorso de las manos y los pies, y luego se propaga al torso
- escozor en 16%-28% de los casos
- generalmente dura varios días y se retira sin descamación
- Referencia - [Indian J Dermatol 2010;55\(1\):79 full-text](#)
- en el dengue severo puede producirse ictericia
- pueden aparecer petequias

### **HEENT (cabeza, ojos, oídos, nariz, garganta)**

- durante la infección con dengue pueden ocurrir epistaxis o gingivorragias
- puede haber inflamación de la faringe
- la participación retinal puede tomar la forma de hemorragias retinales, manchas algodinosas o foveolitis ([Ophthalmologica 2008;222\(5\):317](#))

### **Pulmones**

- verificar la presencia de derrames pleurales o distrés respiratorio

### **Abdomen**

- verificar
  - sensibilidad abdominal
  - hepatomegalia
  - ascitis

### **Diagnóstico**

#### **Elaboración del diagnóstico**

#### **Criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para el diagnóstico del dengue**

- criterios de la OMS de 2009 para la clasificación de los casos
  - dengue probable sin signos de alarma
    - residencia o viaje a zona endémica
    - fiebre (generalmente 4-10 días después de la exposición)
    - $\geq 2$  de las siguientes manifestaciones
      - náuseas o vómitos
      - erupción cutánea
      - dolor intenso o persistente
      - prueba del torniquete positiva
      - leucopenia
  - dengue probable con signos de alarma

- las manifestaciones anteriores y alguna de las siguientes
  - dolor o sensibilidad abdominal
  - vómitos persistentes
  - acumulación de líquido en el examen físico
  - sangramiento de las mucosas
  - letargo o agitación
  - agrandamiento del hígado > 2 cm
  - aumento del hematocrito con descenso rápido del conteo de plaquetas
- los pacientes que mejoran después de la defervescencia se consideran casos de dengue no severo
- dengue severo (puede desarrollarse incluso sin signos de alarma)
  - pérdida severa de plasma que conduce a shock o acumulación de líquido con distrés respiratorio
  - hemorragia severa
  - daño severo a órganos
    - alanina aminotransferasa o aspartato-aminotransferasa  $\geq 1\ 000$  unidades/L
    - alteraciones de la conciencia
    - participación de otros órganos, por ej. el corazón
- dengue confirmado en laboratorio – confirmación de dengue probable en el laboratorio
  - cultivo viral positivo para dengue
  - seroconversión de la inmunoglobulina M en sueros pareados (uno durante la infección aguda y uno después de la recuperación)
  - seroconversión de la inmunoglobulina G (IgG) o cuadruplicación de los títulos de IgG en sueros pareados
  - prueba de antígenos del dengue (NS1) positiva
  - reacción en cadena de la polimerasa (PCR) positiva para ARN de dengue

### **Diagnóstico diferencial**

- es difícil distinguir la infección con dengue de otras infecciones, sobre todo en zonas no epidémicas
- importante descartar o determinar la concurrencia de fiebre chikungunya o infección por el virus del Zika
  - tanto el chikungunya como el zika son transmitidos por el mismo mosquito vector y pueden estar circulando en las mismas zonas geográficas

Comparación de la frecuencia de los síntomas reportados

<b>Síntoma</b>	<b>Dengue</b>	<b>Chikungunya</b>	<b>Zika</b>
Fiebre	Más frecuente	Frecuente	Frecuente
Mialgia / artralgia	Frecuente	Más frecuente	Menos frecuente
Edema de las extremidades	Raro	Raro	Frecuente
Erupción cutánea maculopapular	Frecuente	Frecuente	Más frecuente
Dolor retro-orbital	Frecuente	Menos frecuente	Frecuente
Conjuntivitis	Raro	Menos frecuente	Frecuente
Linfadenopatías	Frecuente	Frecuente	Menos frecuente
Hepatomegalia	Raro	Frecuente	Raro
Leucopenia / trombocitopenia	Frecuente	Frecuente	Raro
Hemorragia	Frecuente	Raro	Raro

Referencias - [Med Mal Infect 2014 Jul;44\(7\):302](#), [Clin Infect Dis 2009 Sep 15;49\(6\):942](#)

- brote de chikungunya con casos esporádicos de dengue reportado en San Martín de diciembre de 2013 a enero de 2014
  - basado en un estudio de cohorte de 1 502 pacientes con sospecha de infección por el virus chikungunya
  - 2,8% tuvo coinfección con los virus del chikungunya y el dengue
  - Referencia - [Euro Surveill 2014 Apr 3;19\(13\):pii/20753EBSCOhost Full Text full-text](#); correcciones en Euro Surveill 2014 Apr 10;19(14):pii/20763
- también se han reportado brotes concurrentes de chikungunya y dengue en
  - India ([Epidemiol Infect 2012 Jul;140\(7\):1337](#))

- Gabón ([Emerg Infect Dis 2009 Apr;15\(4\):591EBSCOhost Full Text full-text](#))
- Toamasina, Madagascar ([Emerg Infect Dis 2008 Jul;14\(7\):1135EBSCOhost Full Text full-text](#))
- coinfección con chikungunya, dengue y zika reportada en un hombre de 49 años de edad de Colombia en 2015
  - basado en un informe de caso
  - muestras de suero del paciente positivas a
    - anticuerpos inmunoglobulina M (IgM) del dengue y el chikungunya
    - ARN del virus del Zika detectado mediante ensayo de reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR)
  - Referencia - [J Infect Public Health 2016 Sep-Oct;9\(5\):684](#)
  - *Comentario de Dynamed* – ni el dengue ni el chikungunya fueron confirmados por PCR o serología de convaleciente, lo que crea la duda de si la respuesta de IgM fue por una reacción cruzada o por una verdadera infección
- diagnóstico diferencial por fase
  - enfermedades de apariencia similar a la fase febril
    - enfermedades que producen síntomas similares a la gripe
      - influenza
      - sarampión
      - fiebre chikungunya
      - mononucleosis infecciosa
      - infección aguda con VIH
    - enfermedades con erupción cutánea
      - rubéola
      - sarampión
      - escarlatina
      - enfermedad meningocócica
      - fiebre chikungunya
      - infección por el virus del Zika
      - reacciones a medicamentos
    - enfermedades que producen diarreas, como la gastroenteritis por rotavirus
    - enfermedades con manifestaciones neurológicas

- meningitis
  - encefalitis
  - convulsiones febriles
- enfermedades de apariencia similar a la fase crítica
  - infecciones
    - gastroenteritis infecciosa
    - malaria
    - leptospirosis
    - tifoidea
    - tifus epidémico
    - hepatitis viral
    - infección aguda con VIH
    - sepsis
    - shock séptico
  - leucemia aguda y otras enfermedades malignas
  - otros padecimientos que provocan enfermedad aguda
    - apendicitis
    - colecistitis aguda
    - víscera perforada
    - cetoacidosis diabética
    - acidosis láctica
    - leucopenia
    - trombocitopenia
    - disfunción plaquetaria
    - distrés respiratorio
    - insuficiencia renal aguda
    - lupus eritematoso sistémico (LES)
- imitaciones infecciosas más específicas
  - otras infecciones relacionadas
    - otras infecciones por flavivirus
      - fiebre amarilla
      - encefalitis japonesa
      - encefalitis de San Luis

- encefalitis del Nilo Occidental
- encefalitis centroeuropea
- infección por el virus del Zika
- infecciones por alfavirus
  - chikungunya
  - virus Sindbis
- otras enfermedades febriles
  - leptospirosis
  - malaria
  - tifoidea
  - sarampión
  - gripe y enfermedades similares a la gripe
  - infecciones por enterovirus
  - fiebre manchada de las Montañas Rocosas y otras enfermedades rickettsiales (tifus epidémico)
- otras enfermedades febriles hemorrágicas
  - infecciones por arenavirus como el junín
  - infecciones por filovirus
    - ébola
    - fiebre hemorrágica de Marburg
  - infecciones por bunyavirus
    - síndrome por hantavirus
    - fiebre hemorrágica de Crimea y el Congo

### **Resumen de las pruebas**

- en todos los casos se debe realizar un conteo sanguíneo completo; entre los hallazgos más frecuentes están los siguientes
  - leucopenia
  - trombocitopenia
  - puede elevarse el hematocrito en el contexto de la pérdida de plasma que se observa en la enfermedad severa
- otras pruebas que se pueden valorar
  - pruebas de función hepática
  - electrolitos séricos, urea y creatinina y glucosa
  - bicarbonato o lactato

- enzimas cardíacas
- electrocardiograma
- gravedad específica de la orina
- ultrasonido o radiografía de tórax
- pruebas específicas del dengue
  - aislamiento viral mediante cultivo celular
  - serología para virus del dengue
  - pruebas de antígenos del dengue
    - las pruebas comerciales para la detección de antígenos del dengue que se realizan en puntos de atención cercanos a los pacientes pueden ser útiles para el diagnóstico clínico de la infección aguda por el virus del dengue, pero su sensibilidad es variable (evidencia de nivel 2 –nivel medio–)
    - la sensibilidad de las pruebas rápidas para antígeno del dengue (NS1) disminuye a medida que aumenta el tiempo transcurrido desde la aparición de los síntomas (evidencia de nivel 1 –probablemente confiable–)
  - reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para detectar y cuantificar el ARN del virus del dengue

### **Reglas de predicción clínica**

- **el algoritmo de decisión puede distinguir entre el dengue y otras enfermedades febriles en las primeras 72 horas (evidencia de nivel 2 –nivel medio–)**
  - basado en un estudio de cohorte de diagnóstico sin validación externa
  - se analizaron 1 200 pacientes dentro de las 72 horas siguientes al inicio de la enfermedad febril aguda
    - 1 012 adultos en Singapur
    - 188 adultos y niños en Vietnam
  - 364 (30,3%) tenían dengue según la prueba de reacción en cadena de la polimerasa de transcriptasa inversa (RT-PCR)
  - el algoritmo de decisión fue elaborado a partir de datos de las primeras 72 horas
    - dengue probable si el conteo de plaquetas  $\leq 193\ 000/\text{mm}^3$ , conteo de glóbulos blancos  $\leq 6\ 000/\text{mm}^3$  y temperatura  $> 37,4$  grados C (99 grados F)
    - dengue posible si se da alguna de las siguientes condiciones

- conteo de plaquetas  $\leq 143\ 000/\text{mm}^3$ , conteo de glóbulos blancos  $\leq 6\ 000/\text{mm}^3$  y temperatura  $\leq 37,4$  grados C (99 grados F)
  - conteo de plaquetas  $\leq 193\ 000/\text{mm}^3$ , conteo de glóbulos blancos  $> 6\ 000/\text{mm}^3$  y hematocrito  $\leq 41,2\%$
  - conteo de plaquetas  $> 193\ 000/\text{mm}^3$ , conteo de linfocitos  $\leq 580/\text{mm}^3$  y conteo de neutrófilos  $\leq 4\ 900/\text{mm}^3$
- desempeño diagnóstico del algoritmo de decisión (dengue probable o posible) según se reporta en el artículo
  - sensibilidad: 71%
  - especificidad: 90%
  - valor predictivo positivo: 75,7%
  - valor predictivo negativo: 87,7%
- Referencia - [PLoS Negl Trop Dis 2008 Mar 12;2\(3\):e196 full-text](#)
- **la presencia de fiebre y leucopenia puede tener una mayor sensibilidad que las clasificaciones de 1997 y 2009 para el diagnóstico temprano del dengue en pacientes > 56 años de edad, pero no en otros grupos etarios (evidencia de nivel 2 –nivel medio–)**
  - basado en un estudio de cohorte de diagnóstico sin validación
  - 2 129 adultos de Singapur con enfermedad febril aguda de < 72 horas de duración fueron evaluados para el dengue con los sistemas clasificatorios de la OMS de 1997 y 2009
  - como estándar de referencia se utilizó la reacción en cadena de la polimerasa de transcriptasa inversa (RT-PCR) o las pruebas de anticuerpos
  - 250 (11,7%) tenían dengue
  - sensibilidad de las clasificaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS)
    - 73,7 en pacientes  $\geq 56$  años
    - 95,4 en pacientes de 46-55 años
    - 95 en pacientes de 36-45 años
    - 98,3 en pacientes de 26-35 años
    - 95,9 en pacientes de 18-25 años
  - sensibilidad de la fiebre y la leucopenia
    - 81,6 en pacientes  $\geq 56$  años
    - 65,1 en pacientes de 46-55 años
    - 63,3 en pacientes de 36-45 años
    - 71,7 en pacientes de 26-35 años

- 53,1 en pacientes de 18-25 años
- Referencia - [PLoS Negl Trop Dis 2011;5\(5\):e1191EBSCOhost Full Text full-text](#)
- **panel de biomarcadores que incluye el nivel de interleucina (IL) 10, plaquetas y linfocitos puede predecir el dengue hemorrágico (evidencia de nivel 2 –nivel medio–)**
  - basado en un estudio de cohorte de diagnóstico sin validación independiente
  - 51 pacientes de Venezuela con signos y síntomas asociados con el dengue fueron sometidos a evaluación clínica y pruebas de laboratorio
  - todos los pacientes tenían dengue según la RT-PCR (estándar de referencia)
  - 13 pacientes tuvieron dengue hemorrágico
  - en la predicción del desarrollo del dengue hemorrágico, la combinación de reducción del nivel de IL 10, conteo de plaquetas y conteo de linfocitos tuvo
    - un área por debajo de la curva de 0,9615
    - una precisión de 86%
  - Referencia - [Am J Trop Med Hyg 2012 Feb;86\(2\):341EBSCOhost Full Text full-text](#)

## **Análisis de sangre**

### **Pruebas generales de laboratorio**

- **Recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS) 2009**
  - conteo sanguíneo completo
    - hematocrito
      - verificarlo en la fase febril temprana para establecer el nivel basal
      - un aumento del hematocrito indica un avance hacia la fase crítica
      - $\geq 20\%$  de aumento del hematocrito sugiere pérdida de plasma e hipovolemia
    - conteo de glóbulos blancos - un conteo bajo es uno de los criterios del dengue
    - plaquetas
      - un descenso rápido de las plaquetas con un aumento del hematocrito es un signo de alarma del avance hacia la fase crítica
      - generalmente ocurre un descenso de las plaquetas entre los días 3-8 de la enfermedad
  - pruebas para confirmar el diagnóstico – especialmente importantes cuando no hay signos de pérdida de plasma

- otros análisis de sangre que se pueden valorar según la severidad o si existe preocupación por daños a órganos
  - pruebas de función hepática
  - electrolitos séricos, urea y creatinina y glucosa
  - bicarbonato o lactato
  - enzimas cardíacas
- otras anomalías de los análisis de sangre que se correlacionan con la severidad general de la enfermedad
  - aumento del tiempo de tromboplastina parcial activado
  - disminución de las concentraciones de fibrinógeno
- los marcadores procoagulantes pueden incrementarse (generalmente leves)
- las concentraciones de proteínas anticoagulantes pueden descender significativamente
- el conteo sanguíneo completo (CSC) puede ayudar a diferenciar entre el dengue y el chikungunya, según una revisión de estudios publicados
  - la neutropenia es más común en el dengue y la linfopenia en el chikungunya
  - aumento del hematocrito en 40%-60% de los pacientes con dengue, pero raro en el chikungunya
  - la trombocitopenia es más común en el dengue (> 70% de los pacientes) que en el chikungunya (10%-39%)
  - Referencia - [Clin Infect Dis 2009 Sep 15;49\(6\):942 full-text](#)
- **la leucopenia, una marcada trombocitopenia y la erupción cutánea pueden ayudar a distinguir entre el dengue y la influenza (evidencia de nivel 2 – nivel medio–)**
  - basado en un estudio diagnóstico de casos y controles
  - se evaluaron 849 pacientes con enfermedad febril
    - 526 tenían influenza
    - 128 tenían dengue
    - 175 tenían otras enfermedades febriles
  - factores asociados con la influenza en el análisis multivariado
    - ausencia de erupción cutánea (riesgo relativo ajustado [RR] 131,34; IC 95%; 35,42-487,04)
    - conteo de plaquetas  $\geq 100 \times 10^9$  células/L (RR ajustado 105,97; IC 95%; 31,69-354,42)
    - conteo de glóbulos blancos  $\geq 3 \times 10^9$  células/L (RR ajustado 24,98; IC 95%; 7,01-89)

- para distinguir entre la influenza y el dengue
  - combinación de ausencia de leucopenia, ausencia de trombocitopenia marcada y ausencia de erupción cutánea asociada con 94,2% de sensibilidad a la influenza en pacientes pediátricos
  - combinación de ausencia de leucopenia y ausencia de trombocitopenia marcada asociada con 87,8% de sensibilidad a la influenza en pacientes adultos
- Referencia - [BMC Infect Dis 2014 Nov 25;14:623EBSCOhost Full Text full-text](#)

## **Pruebas específicas del dengue**

### **Recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud**

- **Recomendaciones de la OMS 2009 sobre el diagnóstico de laboratorio del dengue**
  - pruebas de laboratorio que pueden realizarse durante la etapa inicial de la enfermedad
    - detección del virus mediante cultivo celular
    - detección del ácido nucleico viral mediante pruebas de amplificación del ácido nucleico
    - detección de antígenos virales mediante enzimoimmunoanálisis (ELISA)
  - al final de la fase aguda, la identificación de anticuerpos (serología) es la prueba de elección para el diagnóstico

### **Cultivos**

- **aislamiento viral mediante cultivo celular con inmunofluorescencia**
  - útil para confirmar el diagnóstico
  - se puede usar para identificar los serotipos del dengue
  - debe recogerse al inicio de la enfermedad (1-5 días después del inicio de los síntomas)
  - se puede utilizar suero, plasma, sangre total o tejido de la autopsia
  - la muestra debe almacenarse y transportarse adecuadamente
  - resultados en 1-2 semanas

### **Detección del ácido nucleico**

- **reacción en cadena de la polimerasa de transcriptasa inversa (PCR) cualitativa**
  - útil para confirmar el diagnóstico
  - es la prueba más sensible y específica
  - se puede utilizar para identificar los serotipos del dengue

- debe recogerse al inicio de la enfermedad (1-5 días después de la aparición de los síntomas)
- resultados en 24-48 horas
- posibles falsos positivos por contaminación
- **reacción en cadena de la polimerasa de transcriptasa inversa cuantitativa en tiempo real (PCR)**
  - útil para confirmar el diagnóstico
  - sistema de ensayos de un paso para identificar y cuantificar el ARN viral
  - en dependencia del ensayo, se pueden detectar los 4 serotipos
- Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC). Ensayo de reacción en cadena de la polimerasa de transcriptasa inversa en tiempo real (RT PCR) DENV-1-4 aprobado por la FDA para su uso en los Estados Unidos
  - detecta el virus durante los 7 días posteriores al inicio de los síntomas
  - identifica los 4 serotipos del virus del dengue
  - Referencia - Nota de prensa de los CDC, 20 de junio de 2012 ([CDC Press Release 2012 Jun 20](#))

### **Pruebas para la detección de antígenos**

- información general
  - no son tan sensibles como el cultivo viral o la detección de ácido nucleico
  - no distinguen los serotipos del dengue
  - se pueden recoger entre 1-6 días después del inicio de los síntomas
  - resultados en 1 día
- Antígeno NS1
  - de fácil adquisición en países en desarrollo con brotes de dengue, pero no disponible comercialmente en los Estados Unidos
  - **los enzimoimmunoanálisis comerciales para la detección del NS1 que se realizan en puntos de atención cercanos a los pacientes parecen tener una baja sensibilidad pero una alta especificidad en la detección del dengue (evidencia de nivel 2 –nivel medio–)**
    - basado en una revisión sistemática de estudios de diagnóstico limitados por su heterogeneidad clínica
    - revisión sistemática de 30 estudios de cohorte de diagnóstico en que se evalúan enzimoimmunoanálisis (ELISA) para la detección de antígenos del dengue en 12 105 personas de 17 países
    - el ELISA comercial que se realiza en puntos de atención cercanos al paciente es específico para el antígeno no estructural 1 (NS1)

- análisis limitados por su heterogeneidad clínica en cuanto al origen de las muestras, el tiempo de la recolección de las muestras y el uso de muestras retrospectivas
- entre los estándares de referencia estaban la reacción en cadena de la polimerasa de transcriptasa inversa (PCR), aislamiento viral, inmunocromatografía e inhibición de la hemaglutinación
- desempeño diagnóstico general de las pruebas ELISA en la detección del dengue
  - ELISA Panbio en el análisis de 16 ensayos
    - sensibilidad 66% (IC 95%; 61%-71%)
    - especificidad 99% (IC 95%; 96%-100%)
    - ratio de probabilidad positiva 98 (IC 95%; 19-367)
    - ratio de probabilidad negativa 0,3 (IC 95%; 0,2-0,4)
  - ELISA Platelia en el análisis de 23 ensayos
    - sensibilidad 74% (IC 95%; 63%-82%)
    - especificidad 99% (IC 95%; 97%-100%)
    - ratio de probabilidad positiva 175 (IC 95%; 28-1 099)
    - ratio de probabilidad negativa 0,3 (IC 95%; 0,2-0,4)
- Referencia - [PLoS One 2014;9\(4\):e94655EBSCOhost Full Text full-text](#)
- *Comentario de DynaMed* – los autores reportan múltiples generaciones de ELISA Panbio con sensibilidad variable
- **la precisión del ensayo para la detección de antígeno NS1 en poblaciones asiáticas parece variar según el serotipo virológico, el estado serológico y la severidad de la enfermedad (evidencia de nivel 2 –nivel medio–)**
  - basado en una revisión sistemática sin evaluación explícita de la calidad
  - revisión sistemática de 18 estudios diagnósticos que evaluaban ensayos de antígeno NS1 con vistas al diagnóstico del dengue en 3 342 pacientes con dengue y 1 904 controles de poblaciones asiáticas
  - sensibilidad global de los ensayos de antígeno NS1 66%, especificidad 97,9% en un análisis de todos los ensayos; resultados limitados por la heterogeneidad
  - sensibilidad de los ensayos de antígeno NS1 en análisis de subgrupos (todos los resultados limitados por la heterogeneidad)
    - 88% en pacientes con enfermedad primaria en un análisis de 9 estudios

- 60,8% en pacientes con enfermedad secundaria en un análisis de 10 estudios
- 79,5% en pacientes con el serotipo DENV-1 en un análisis de 10 estudios
- 62,7% en pacientes con el serotipo DENV-2 en un análisis de 11 estudios
- 73% en pacientes con el serotipo DENV-3 en un análisis de 10 estudios
- 46% en pacientes con el serotipo DENV-4 en un análisis de 5 estudios
- 70,3% en pacientes con dengue en un análisis de 5 estudios
- 58,8% en pacientes con dengue hemorrágico en un análisis de 5 estudios
- desempeño diagnóstico de los ensayos específicos para antígeno NS1
  - el Strip tuvo una sensibilidad de 72,9% y una especificidad de 99,1% en un análisis de 7 estudios
  - el Platelia tuvo una sensibilidad de 66,2% y una especificidad de 97,3% en un análisis de 11 estudios
  - el Panbio tuvo una sensibilidad de 54% y una especificidad de 97,2% en un análisis de 5 estudios
- Referencia - [BMC Infect Dis 2015 Aug 21;15:360 full-text](#)
- **la sensibilidad de las pruebas rápidas para detectar el antígeno NS1 del dengue disminuye a medida que aumenta el tiempo transcurrido desde la aparición de los síntomas (evidencia de nivel 1 –probablemente confiable–)**
  - basado en un estudio de cohorte de diagnóstico
  - 138 pacientes > 2 años de edad hospitalizados en Vietnam fueron evaluados para el dengue mediante 2 pruebas comerciales para detectar el antígeno NS1
  - duración media de la enfermedad antes de la prueba: 3 días (rango de 1-6 días)
  - al aplicar la prueba de reacción en cadena de la polimerasa de transcriptasa inversa (PCR) y cambios en los niveles de inmunoglobulina M (IgM) e inmunoglobulina G (IgG) reactivas al virus del dengue en muestras pareadas de plasma
    - 117 pacientes diagnosticados con dengue agudo
    - 8 pacientes con dengue reciente, pero se contabilizaron como dengue agudo debido a la severidad de la enfermedad clínica
    - 13 pacientes con resultados negativos para dengue

- enzoinmunoanálisis de Platelia para antígeno NS1 del dengue (ELISA)
  - sensibilidad: 83,2%; especificidad: 100%
  - valor predictivo positivo: 100%; valor predictivo negativo: 38,2%
- prueba rápida de flujo lateral para NS1 (LFRT)
  - sensibilidad: 72,8%; especificidad: 100%
  - valor predictivo positivo: 100%; valor predictivo negativo: 27,6%
- el ELISA NS1 de Platelia pareció ser más sensible que la LFRT NS1 ( $p = 0,047$ ), pero los intervalos de confianza incluyen diferencias que no son clínicamente pertinentes
- tanto el ELISA como la LFRT fueron más sensibles para el dengue primario que para el secundario
- tanto en el ELISA como en la LFRT la sensibilidad tendió a disminuir según aumentaba el número de días transcurridos desde el inicio de la enfermedad, de 100% de sensibilidad en 4 pacientes en el día 1 a alrededor de 60% en 12 pacientes en el día 6
- sensibilidad en la comparación de muestras de plasma recogidas dentro de los 3 días siguientes al inicio de la enfermedad (75 pacientes) vs. muestras recogidas más tarde (50 pacientes)
  - ELISA Platelia: 90,6% vs. 70% ( $p = 0,002$ )
  - LFRT NS1: 80% vs. 60% ( $p = 0,01$ )
- Referencia - [PLoS Negl Trop Dis 2009;3\(1\):e360 full-text](#)
- **es posible que la positividad del antígeno NS1 del dengue en los días 5-6 de la enfermedad esté asociada con un aumento del riesgo de dengue severo (evidencia de nivel 2 –nivel medio–)**
  - basado en un estudio de cohorte sin validación
  - se evaluaron 186 adultos con dengue confirmado para determinar los niveles de antígeno NS1 en el momento del ingreso al hospital durante los días 3-8 de la enfermedad (media día 5)
  - 50,5% tuvieron dengue severo definido como  $\geq 1$  manifestaciones clínicas o evidencias de laboratorio, tales como pérdida de líquido, sangramientos, presión del pulso  $\leq 20$  mm Hg, conteo de plaquetas  $< 25,000$  células/mm<sup>3</sup>, niveles de enzimas hepáticas  $> 500$  unidades, o evidencias de miocarditis o encefalopatía
  - antígeno NS1 detectado en los días 5-6 de la enfermedad en 63,6% con dengue severo y 36,8% con dengue no severo ( $p = 0,008$ )
  - aumento de los niveles séricos de antígeno NS1 asociado con
    - descenso del conteo de glóbulos blancos totales ( $p < 0,0001$ )
    - descenso del conteo más bajo de linfocitos ( $p < 0,0001$ )

- descenso del conteo más bajo de neutrófilos ( $p < 0,0001$ )
- aumento del nivel de IL-10 ( $p = 0,02$ )
- Referencia - [BMC Infect Dis 2014 Oct 31;14:570EBSCOhost Full Text full-text](#)
- *Comentario de Dynamed* – posible sesgo de selección por medirse el NS1 al presentarse el paciente y no longitudinalmente

## Serología

- infección primaria – respuesta de anticuerpos en pacientes sin exposición a flavivirus (ni por infección ni por vacuna)
  - IgM antidengue
    - detectable en 50% en los días 3-5
    - detectable en 80% el día 5
    - detectable en 90% el día 10
    - valor máximo a las 2 semanas aproximadamente
    - descenso a niveles no detectables a los 2-3 meses
  - IgG antidengue
    - generalmente detectable a bajos niveles al final de la primera semana de la enfermedad
    - aún se puede detectar transcurridos algunos meses, y puede ser detectable de por vida
- infección secundaria – respuesta de anticuerpos en pacientes que han estado expuestos al dengue u otros flavivirus relacionados
  - los niveles de IgG antidengue se elevan rápidamente hasta alcanzar valores altos
  - se puede observar al inicio del desarrollo de la enfermedad
  - dura entre varios meses y toda la vida
  - los niveles de IgM son mucho más bajos que en la infección primaria
- ELISA para IgM o pruebas rápidas para IgM
  - la seroconversión de IgM en sueros pareados puede servir para confirmar el diagnóstico (negativa durante los primeros días de la infección aguda y positiva semanas o meses más tarde)
  - la presencia de IgM en una muestra única tomada  $\geq 5$  días después del inicio de la fiebre sugiere enfáticamente, pero no confirma la infección con dengue
  - se puede recoger de suero, sangre o saliva

- puede ser menos precisa debido a los bajos niveles de IgM en infecciones secundarias y falsos positivos con otras infecciones
- no distingue los serotipos del virus del dengue
- resultados de la prueba de ELISA en 1-2 días y de la prueba rápida en 30 minutos
- prueba de ELISA DENV Detect para detección de IgM aprobada por la FDA para pacientes con signos o síntomas de dengue (FDA News Release 2011 Apr 8 –Nota de prensa de la FDA, 8 de abril de 2011 –)
- **las pruebas para la detección de IgM antidengue disponibles comercialmente muestran una gran variabilidad en su sensibilidad**
  - basado en una red internacional de 7 laboratorios donde se evaluaron 5 juegos de pruebas de ELISA y 4 pruebas de diagnóstico rápido del dengue para la detección de IgM antidengue
  - 3 de las pruebas de ELISA concordaban estrictamente con las ELISA de referencia
    - Panbio Diagnostics (Windsor, Queensland, Australia)
    - Focus Diagnostics (Cypress, California, Estados Unidos)
    - Standard Diagnostics (Kyonggi-do, Corea del Sur)
  - gran cantidad de resultados falsos positivos reportados sobre todo en pacientes con malaria o infecciones con dengue en el pasado (IgG antidengue)
  - las pruebas de diagnóstico rápido del dengue mostraron un pobre desempeño
  - Referencia - [Emerg Infect Dis 2009 Mar;15\(3\):436EBSCOhost Full Text full-text](#)
- ELISA para IgG
  - puede confirmar la infección mediante el análisis de sueros pareados (evaluados primero durante los primeros 1-5 días de la infección y luego a los 15 días de iniciada la recuperación)
    - confirmada si la seroconversión de IgM ocurre de la primera a la segunda muestra, o
    - confirmada si se cuadruplican los títulos de IgG de la primera a la segunda muestra
  - la presencia de IgG en una muestra única sugiere enfáticamente pero no confirma la infección con dengue
  - se puede recoger de suero, plasma o sangre
  - distingue entre infección primaria y secundaria

- no es específica cuando la infección se debe a grupos de serocomplejos de flavivirus
- resultados en  $\geq 7$  días
- **los anticuerpos de IgG contra el virus del dengue del suero y los papeles de filtro no son afectados por la duración del almacenamiento, pero están sujetos a la variabilidad entre laboratorios**
  - basado en un estudio de 781 pares de sueros de la fase aguda y convaleciente, y 161 pares de manchas de sangre de papeles de filtro analizadas mediante ELISA, de los cuales 74 pares de sueros fueron analizados nuevamente en otro laboratorio
  - Referencia - [BMC Infect Dis 2006 Jan 25;6:13EBSCOhost Full Text full-text](#)
- se puede utilizar la relación IgM / IgG para distinguir entre infección primaria y secundaria
  - algunos laboratorios consideran que la infección es primaria si
    - la relación IgM / IgG es  $> 1,2$  en suero de paciente a una dilución de 1/100
    - la relación IgM / IgG es  $> 1,4$  en suero de paciente a una dilución de 1/20
  - se considera que la infección es secundaria si la relación es inferior a esos valores
  - **una relación IgG / IgM  $\geq 1,14$  en muestras de suero tomadas dentro de los 3 días siguientes al inicio de los síntomas puede ayudar a diagnosticar la infección secundaria con dengue (evidencia de nivel 2 –nivel medio–)**
    - basado en un estudio diagnóstico de cohorte prospectivo sin validación
    - a 48 adultos con infección por dengue se les midieron los títulos de IgM e IgG antidengue en muestras de suero recogidas dentro de los 3 días siguientes al inicio de la fiebre
    - el estándar de referencia fue una combinación de los resultados del ensayo rápido para antígeno NS1 y los de IgG e IgM
    - 75% tenía infección secundaria según el estándar de referencia
    - media de la relación IgG a IgM
      - 3,28 en pacientes con infección secundaria
      - 0,18 en pacientes con infección primaria
    - desempeño de la relación IgG a IgM  $\geq 1,14$  para detección de la infección secundaria

- sensibilidad 80,6%
  - especificidad 91,7%
  - ratio de probabilidad positiva 9,67
  - Referencia - [BMC Infect Dis 2015 Jul 21;15:276EBSCOhost Full Text full-text](#)
- IgA
  - los niveles de IgA son detectables 1 día después de los de IgM, alcanzan su valor máximo alrededor de 8 días después del inicio de la fiebre y descienden rápidamente, haciéndose indetectables alrededor del día 40
  - la prueba no se usa frecuentemente y requiere evaluación adicional
  - **los ensayos basados en IgA parecen ser moderadamente útiles para la detección del dengue (evidencia de nivel 2 –nivel medio–)**
    - basado en una revisión sistemática limitada por la heterogeneidad clínica
    - revisión sistemática de 9 estudios diagnósticos que evaluaban ensayos basados en IgA para el diagnóstico del dengue en 2 096 muestras
    - las pruebas de IgA, las pruebas de referencia y el tiempo de las muestras variaban de un estudio a otro
    - en los análisis de los 9 ensayos (todos los resultados limitados por la heterogeneidad)
      - sensibilidad 73,9%
      - especificidad 95,2%
      - ratio de probabilidad positiva 22
      - ratio de probabilidad negativa 0,25
    - Referencia - [Epidemiol Infect 2016 Mar;144\(4\):876](#)
- prueba de inhibición de la hemaglutinación
  - es necesario recoger 2 muestras (la primera durante la enfermedad aguda y la segunda después de la recuperación con > 7 días entre ellas)
  - no distingue entre el virus del dengue y otros flavivirus estrechamente relacionados
  - no distingue entre los serotipos del virus del dengue
  - se sospecha la presencia de infección con dengue si se observan niveles bajos de anticuerpos en la primera muestra y una elevación en la segunda
  - los títulos de anticuerpos superiores a 1:1 280 sugieren enfáticamente la presencia de infección secundaria con dengue

## Estudios imagenológicos

- **radiografía de tórax**

- puede detectar derrames pleurales en pacientes con pérdida de plasma

- **ultrasonido**

- el ultrasonido puede ayudar a detectar ascitis en pacientes con pérdida de plasma
- **mediante ultrasonido se pueden detectar evidencias de pérdida de plasma en pacientes con dengue hemorrágico**
  - basado en ultrasonidos diarios de abdomen y tórax derecho a 158 casos sospechosos de dengue
  - la pérdida de plasma detectada en casos de dengue hemorrágico comenzó 2 días antes de la defervescencia
  - entre los pacientes con dengue hemorrágico
    - 62% tuvieron derrame pleural 1 día después de la defervescencia
    - 52% tuvieron ascitis
    - 43% tuvieron engrosamiento de la vesícula biliar
  - Referencia - [Pediatr Infect Dis J 2007 Apr;26\(4\):283](#)
- **engrosamiento de la pared de la vesícula biliar asociado con dengue severo en los niños**
  - basado en un estudio de 73 niños de 5 meses a 14 años de edad con síntomas de dengue en Nicaragua
  - 55 (75%) tuvieron infección con dengue - 44 (60%) tuvieron dengue confirmado, 11 (15%) tuvieron dengue hemorrágico / síndrome de shock por dengue
  - 18 (25%) tuvieron resultados de laboratorio negativos para el dengue y fueron clasificados como otra enfermedad febril
  - grosor medio de la pared de la vesícula biliar en el ultrasonido
    - 2 mm en pacientes con otras enfermedades febriles
    - 3,31 mm en pacientes con dengue
    - 6,21 mm en pacientes con dengue hemorrágico / síndrome de shock por dengue
  - las diferencias en el grosor de la pared de la vesícula biliar entre los grupos fueron significativas en los días 3-6 a partir del inicio de los síntomas
  - un grosor vesicular < 3-5 mm sugiere que el dengue severo es altamente improbable

- el grosor vesicular < 3-5 mm en los días 3-4 mostró 80% de sensibilidad para dengue severo; los valores predictivos negativos oscilaron de 93% (para el corte de 3 mm) a 95% (para el corte de 5 mm)
- el grosor vesicular < 3 mm o < 4 mm en los días 5-6 mostró 100% de sensibilidad y 100% de valor predictivo negativo
- el grosor vesicular < 5 mm en los días 5-6 mostró 87,5% de sensibilidad y 97% de valor predictivo negativo
- un grosor vesicular > 3-5 mm sugiere un aumento de la probabilidad de dengue severo
  - valor predictivo positivo de 33% para > 3 mm en los días 3-4 y 31% para > 3 mm en los días 5-6
  - valor predictivo positivo de 47% para > 4 mm en los días 3-4 y 57% para > 4 mm en los días 5-6
  - valor predictivo positivo de 50% para > 5 mm en los días 3-4 y 58% para > 5 mm en los días 5-6
- Referencia - [Pediatr Infect Dis J 2007 Sep;26\(9\):850](#)

### Prueba del torniquete

- prueba del torniquete
  - componente de la definición de caso de dengue de la Organización Mundial de la Salud
  - inflar el manguito de presión arterial en el antebrazo hasta una presión intermedia entre la presión sistólica y la diastólica, y dejarlo allí durante 5 minutos
  - positiva si  $\geq 20$  petequias están presentes en un fragmento de piel del antebrazo de 2,5 cm<sup>2</sup>
  - otras instrucciones para la realización de la prueba del torniquete acompañadas de imágenes en Centers for Disease Control and Prevention
- **la prueba del torniquete parece tener una sensibilidad y especificidad moderadas para el diagnóstico del dengue hemorrágico (evidencia de nivel 2 –nivel medio–)**
  - basado en una revisión sistemática limitada por su heterogeneidad
  - revisión sistemática de 16 estudios diagnósticos en que se compara la prueba del torniquete con el enzimoimmunoanálisis (ELISA) (estándar de referencia) para diagnosticar el dengue en 29 940 pacientes con fiebre
  - todos los análisis estuvieron limitados por su heterogeneidad
  - desempeño global de la prueba del torniquete para el diagnóstico de

- dengue no severo y dengue hemorrágico en el análisis de todos los estudios
  - sensibilidad 58% (IC 95%; 43%-71%)
  - especificidad 71% (IC 95%; 60%-80%)
- dengue no severo en el análisis de 6 estudios
  - sensibilidad 66% (IC 95%; 47%-81%)
  - especificidad 68% (IC 95%; 55%-80%)
- dengue hemorrágico en el análisis de 7 estudios
  - sensibilidad 63% (IC 95%; 39%-82%)
  - especificidad 61% (IC 95%; 44%-76%)
- Referencia - [PLoS Negl Trop Dis 2016 Aug;10\(8\):e0004888EBSCOhost Full Text full-text](#)
- *Comentario de Dynamed* – en el artículo aparecen discrepancias entre el resumen y el cuerpo del trabajo al reportar las sensibilidades y especificidades de la prueba del torniquete para el diagnóstico del dengue no severo y el dengue hemorrágico
- **es posible que cuando se usa una banda elástica en lugar del manguito de presión arterial, la prueba del torniquete sea menos sensible (evidencia de nivel 2 –nivel medio–)**
  - basado en una cohorte de 1 136 niños hospitalizados de 1-15 años de edad con diagnóstico de sospecha de dengue
  - a cada niño se le realizó una prueba del torniquete en el brazo derecho con un manguito de presión arterial, y otra en el brazo izquierdo con un torniquete elástico de 2,5 cm de ancho x 25 cm de largo
  - a 60,6% se le confirmó el dengue mediante inmunoenzimoanálisis para virus del dengue
  - la banda elástica tuvo 28,5% de sensibilidad y 97,2% de especificidad
  - el manguito de presión arterial tuvo 41,6% de sensibilidad y 94,4% de especificidad
  - Referencia - [Trop Med Int Health 2002 Feb;7\(2\):125](#)

#### Otras pruebas diagnósticas

- **el examen combinado del lactato venoso periférico y la acumulación de líquido puede tener una sensibilidad y especificidad de moderadas a altas para el diagnóstico del dengue severo (evidencia de nivel 2 –nivel medio–)**
  - basado en un estudio de cohorte diagnóstico sin estándar de referencia independiente

- a 125 pacientes hospitalizados con dengue confirmado se les evaluó el nivel de lactato venoso periférico (LVP) y la acumulación de líquido
- acumulación de líquido definida como manifestación de derrame pleural, ascitis o un nivel de albúmina sérica < 3.5 g/l
- como estándar de referencia para el diagnóstico del dengue severo se utilizaron las definiciones de casos de la OMS de 2009, que incluyen a la acumulación de líquido como signo de alarma del dengue severo
- 20 pacientes (16%) tenían dengue severo según el estándar de referencia
- para el diagnóstico del dengue severo
  - la medición del LVP  $\geq 2.5$  mmol/l en el momento del ingreso tuvo una sensibilidad de 65% (IC 95%; 40,8%-84,6%) y una especificidad de 96,2% (IC 95%; 90,5%-99%)
  - la acumulación de líquido tuvo una sensibilidad de 75% (IC 95%; 50,9%-91,3%) y una especificidad de 90,5% (IC 95%; 83,2%-95,3%)
  - la combinación de medición del LVP  $\geq 2.5$  mmol/l en el momento del ingreso y la acumulación clínica de líquido tuvo
    - sensibilidad 90% (IC 95%; 68,3%-98,8%)
    - especificidad 87,6% (IC 95%; 79,8%-93,2%)
    - valor predictivo positivo 58,1% (IC 95%; 39,1%-75,4%)
    - valor predictivo negativo 97,9% (IC 95%; 92,5%-99,7%)
- Referencia - [BMC Infect Dis 2016 Feb 1;16:46EBSCOhost Full Text full-text](#)

## Tratamiento

### Resumen del tratamiento

- hospitalizar a los pacientes con dengue probable que muestren signos de alarma, pacientes con comorbilidades, pacientes con dengue severo y pacientes incapaces de mantenerse hidratados mediante ingestión oral de líquidos
- los pacientes sin signos de alarma que puedan mantenerse hidratados mediante ingestión oral de líquidos se pueden tratar en sus hogares con seguimiento diario
- el tratamiento incluye la atención médica de apoyo
  - reposo
  - acetaminofeno como analgésico (evitar el uso de aspirina u otros fármacos anti-inflamatorios no esteroides [AINE])
  - hidratación adecuada, oral si es tolerada y si no, intravenosa
    - la administración de líquidos va de las dosis de mantenimiento a la reanimación agresiva con líquidos en pacientes en shock

- administrar el volumen mínimo necesario para mantener una buena producción de orina y una adecuada hidratación, y para evitar una sobrecarga de líquidos después de la fase crítica de la enfermedad
  - transfusión de sangre según se requiera si se observa o se sospecha la presencia de hemorragia severa
- los pacientes necesitan un seguimiento estricto, con monitoreo clínico y conteos sanguíneos completos hasta 24-48 después de la defervescencia de la fiebre

### **Lugar del tratamiento**

- **Recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud 2009 sobre lugares de tratamiento**
  - **ingreso domiciliario**
    - criterios para el ingreso domiciliario
      - pacientes con dengue probable sin signos de alarma
      - pacientes que pueden tolerar una ingestión adecuada de fluidos orales
      - pacientes que pueden orinar cada  $\leq 6$  horas
    - manejo del ingreso domiciliario
      - los pacientes deben regresar diariamente para monitorear el avance de la enfermedad hasta que estén en la fase de recuperación (24-48 horas después de la defervescencia de la fiebre)
        - verificar temperatura, ingestión de líquidos y volumen de orina, presencia de signos de alarma, presencia de sangramiento o pérdida de plasma y conteo sanguíneo completo en cada visita
      - estimular la ingestión adecuada de solución de rehidratación oral, jugos u otros líquidos que contengan electrolitos y azúcar
      - administrar acetaminofeno para el malestar (no administrar aspirina, ibuprofeno, ni otro fármaco antiinflamatorio no esteroideo o esteroides)
      - recomendar reposo en cama
      - eliminar los criaderos de mosquitos en el hogar y sus alrededores
      - aconsejar al paciente que regrese al hospital si se produce alguna de las siguientes situaciones:
        - no hay mejoría o los síntomas empeoran en el momento de la defervescencia
        - dolor abdominal intenso
        - vómitos persistentes
        - extremidades frías y húmedas
        - letargo, agitación, confusión o crisis

- signos de hemorragia (sangramiento vaginal, de la nariz o las encías, manchas rojas o erupción en la piel, heces negras o emesis tipo borra de café)
- dificultad para respirar
- sin poder orinar durante > 4-6 horas
- **atención hospitalaria**
  - criterios para el ingreso con vistas a un monitoreo minucioso
    - pacientes con dengue probable con signos de alarma
    - pacientes incapaces de mantenerse hidratados mediante hidratación oral
    - pacientes con riesgo de enfermedades más complejas
      - embarazadas
      - bebés
      - ancianos
      - pacientes con padecimientos como
        - obesidad
        - diabetes mellitus
        - enfermedad renal
        - enfermedad hemolítica crónica
      - pacientes que viven solos o se les dificulta el acceso a un centro de atención médica
  - manejo hospitalario
    - en pacientes sin signos de alarma, estimular la ingestión oral de líquidos o administrar fluidos intravenosos si no toleran la ingestión oral
    - en pacientes con signos de alarma, administrar fluidos intravenosos
    - administrar el volumen mínimo requerido para mantener una perfusión adecuada y niveles apropiados de producción de orina, y detener o reducir la administración cuando termine la fase crítica para minimizar el riesgo de sobrecarga de líquidos
- **cuidados intensivos**
  - pacientes con dengue severo en fase crítica
    - pérdida severa de plasma que conduce a shock o acumulación de líquido con distrés respiratorio
    - hemorragia severa

- signos de daño a órganos (daño hepático, insuficiencia renal, cardiomiopatía, encefalopatía)
- manejo de la atención crítica
  - reanimación con volumen para mantener un adecuado volumen circulante
  - transfusión en caso de hemorragia severa

## Líquidos y electrolitos

### Líquidos orales

- se debe estimular a los pacientes con dengue probable sin signos de alarma a mantenerse hidratados mediante ingestión oral de líquidos si la toleran
- **la ingestión de líquidos durante las 24 horas anteriores a la atención médica está asociada con una reducción del riesgo de hospitalización en pacientes con dengue (evidencia de nivel 2 –nivel medio–)**
  - basado en un estudio observacional
  - se evaluaron 2 820 casos sospechosos de dengue en Nicaragua
  - 1 312 pacientes tenían infección por el virus del dengue según pruebas serológicas o virológicas
  - se excluyeron los pacientes con dengue severo (dengue hemorrágico o síndrome de shock por dengue) y los no clasificados
  - se analizaron los pacientes con dengue o dengue con manifestaciones hemorrágicas
  - la ingestión de líquidos durante las 24 horas anteriores a la atención médica se asoció con una reducción de la tasa de hospitalización
    - en 587 niños < 15 años de edad cada vaso adicional de líquido tuvo un riesgo relativo ajustado de 0,74 (IC 95%; 0,66-0,83) para la hospitalización
    - en 405 pacientes > 15 años de edad cada vaso adicional de líquido tuvo un riesgo relativo ajustado de 0,71 (IC 95%; 0,59-0,85) para la hospitalización
  - Referencia - [Emerg Infect Dis 2003 Aug;9\(8\):1003EBSCOhost Full Text full-text](#)

### Fluidos intravenosos

- **Recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud 2009 sobre pacientes hospitalizados con dengue**
  - para pacientes con padecimientos coexistentes o pacientes en alto riesgo (bebés, embarazadas, ancianos) pero que NO muestran signos de alarma
    - estimular la ingestión de líquidos orales en lugar de administrarles fluidos intravenosos

- si no toleran los líquidos orales
  - administrar solución salina normal al 0,9% o solución láctica de Ringer con dextrosa o sin ella
  - administrar a la tasa de mantenimiento
    - 4 ml/kg/h para los primeros 10 kg de peso corporal ideal
    - 2 ml/kg/h para los próximos 10 kg de peso corporal ideal
    - 1 mg/kg/h para los siguientes kg de peso corporal ideal
  - para calcular el peso corporal ideal de los pacientes obesos
    - femeninos:  $45,5 \text{ kg} + 0,91 (\text{estatura} - 152,4) \text{ cm}$
    - masculinos:  $50 \text{ kg} + 0,91 (\text{estatura} - 152,4) \text{ cm}$
  - ajustar según se requiera si aumenta la ingestión oral
  - administrar el volumen mínimo necesario para mantener una buena producción de orina y una hidratación adecuada
  - generalmente sólo se necesita durante 1-2 días
- **para pacientes con signos de alarma**
  - verificar el hematocrito basal antes de administrar fluidos
  - administrar solución salina normal al 0,9%, solución láctica de Ringer o solución de Hartmann
    - administrar 5-7 ml/kg/h durante 1-2 horas
    - luego reducir a 3-5 ml/kg/h durante 2-4 horas
    - luego reducir a 2-3 ml/kg/h o menor (según la respuesta clínica)
  - evaluar la respuesta clínica y volver a verificar el hematocrito
    - si el hematocrito es el mismo o se eleva mínimamente, continuar la administración de fluidos intravenosos a razón de 2-3 ml/kg/h
    - si el hematocrito se eleva rápidamente o los signos vitales empeoran, aumentar la administración de fluidos intravenosos a 5-10 mg/kg/h durante 1-2 horas
  - seguir monitoreando el estado clínico, verificar el hematocrito y ajustar la tasa de fluido intravenoso en correspondencia
  - administrar el volumen mínimo necesario para mantener una perfusión adecuada y niveles apropiados de producción de orina (0,5 ml/kg/h)
  - reducir gradualmente la administración de fluidos intravenosos a medida que desciende la pérdida de plasma y el paciente pasa de la fase crítica a la fase de recuperación (generalmente expresado por una adecuada ingestión de líquidos y producción de orina, y un descenso del hematocrito a niveles inferiores a los basales en pacientes estables)

- generalmente los fluidos intravenosos sólo se necesitan durante 1-2 días
- para pacientes con dengue severo
  - en caso de **shock compensado** (signos de descenso de la perfusión, pero la presión arterial sistólica se mantiene)
    - obtener el hematocrito antes de la reanimación con líquidos
    - administrar solución de cristaloideos isotónicos (solución salina normal o solución láctica de Ringer) 5-10 ml/kg/h durante 1 hora
    - volver a evaluar (signos vitales, llenado capilar, producción de orina)
      - en caso de mejoría clínica
        - reducir los fluidos intravenosos a 5-7 ml/kg/h durante 1-2 horas
        - luego reducir a 3-5 ml/kg/h durante 2-4 horas
        - luego a 2-3 ml/kg/h y continuar reduciendo mientras sea posible
        - se puede continuar durante 24-48 horas (detener después de 48 horas para evitar la sobrecarga de volumen)
      - si no hay mejoría clínica, verificar el hematocrito
        - si el hematocrito aumenta o se mantiene > 50%
          - administrar fluido intravenoso en bolus 10-20 ml/kg/h durante 1 hora
          - volver a evaluar después del bolus y repetir los bolus según se requiera si no se produce una mejoría clínica y el hematocrito se mantiene alto o aumenta
          - si el estado clínico mejora después del bolus, reducir la tasa de administración intravenosa a 7-10 ml/kg/h durante 1-2 horas y continuar reduciéndola mientras se tolere
        - si el hematocrito es inferior al hematocrito inicial de referencia
          - puede estar ocurriendo una hemorragia significativa
          - administrar transfusión de sangre total
- en caso de **shock hipotensivo**
  - obtener el hematocrito antes de la reanimación con fluidos
  - administrar solución cristaloide O coloide para la reanimación con volumen 20 ml/kg durante 15 minutos

- verificar la mejoría clínica
    - si se produce una mejoría clínica
      - reducir los fluidos cristaloides O coloides a 10 ml/kg/h durante 1 hora
      - luego utilizar solución cristaloides a 5-7 ml/kg/h durante 1-2 horas
      - luego 3-5 ml/kg/h durante 2-4 horas
      - luego 2-3 ml/kg/h durante 2-4 horas y continuar reduciendo mientras sea posible
      - se puede continuar durante 24-48 horas (detener después de 48 horas para evitar la sobrecarga de volumen)
    - si no hay mejoría clínica, revisar el hematocrito inicial tomado antes de la administración de fluidos
      - si el hematocrito es alto
        - administrar solución coloides en bolus de 10-20 ml/kg durante 0,5-1 hora
        - volver a verificar después del bolus
          - si hay mejoría clínica, reducir la tasa a 7-10 ml/kg/h durante 1-2 horas y continuar reduciendo como se describe anteriormente
          - si no hay mejoría, volver a verificar el hematocrito
          - si el hematocrito desciende, administrar transfusión de sangre total
          - si el hematocrito aumenta o se mantiene alto, administrar fluido coloides en bolus de 10-20 ml/kg durante 1 hora
            - seguir verificando el hematocrito y administrar bolus según se requiera durante las primeras 24 horas
            - cuando se aprecie una mejoría clínica, reducir la tasa a 7-10 ml/kg/h durante 1-2 horas y seguir reduciendo como se describe anteriormente
      - si el hematocrito < 40% en niños y mujeres o < 45% en hombres
        - puede estar ocurriendo una hemorragia significativa
        - administrar transfusión de sangre total
- para el tratamiento de la **sobrecarga de volumen**

- administrar oxígeno
- para pacientes en fase crítica
  - si la sobrecarga de líquidos se produce mientras el paciente aún está en shock con hematocrito entre bajo y normal, administrar transfusión de sangre total
  - si la sobrecarga de líquidos se produce mientras el paciente aún está en shock con hematocrito alto, valorar la repetición de pequeños bolus o solución coloidal
  - si el paciente está estable pero aún en la fase crítica, reducir el reemplazo intravenoso de líquidos
  - no administrar diuréticos en esta fase
- si está en fase de recuperación
  - detener la terapia con fluidos intravenosos
  - administrar furosemida si es necesario
    - se puede administrar por vía oral o intravenosa
    - 0,1-0,5 mg/kg/dosis 1-2 veces al día
    - 0,1 mg/kg/h en infusión intravenosa
- **evidencias limitadas sobre cuál es el mejor tipo de fluido intravenoso para niños con infección severa por malaria o dengue**
  - basado en una revisión sistemática con limitaciones metodológicas
  - revisión sistemática de 9 ensayos aleatorizados y no aleatorizados sobre reanimación con fluidos en la infección severa en 1 198 niños
    - todos los ensayos se realizaron en contextos de recursos limitados
    - la mayoría con niños con malaria o shock por dengue hemorrágico
  - entre las limitaciones metodológicas están las siguientes
    - ensayos en su mayoría pequeños
    - sesgo de publicación
    - significativa heterogeneidad clínica entre los ensayos
  - 3 ensayos con 112 niños reportaron al menos 1 fallecimiento (aunque ningún ensayo se planteó la mortalidad como resultado primario)
  - albúmina asociada con una mejor supervivencia vs. cristaloides (rango de riesgo relativo 0,18 [IC 95%; 0,02-1,42] a 0,48 [IC 95%; 0,06-3,99]) en 3 ensayos con 112 niños con malaria
  - Referencia - [BMJ 2010 Sep 2;341:c4416 full-text](#); se puede encontrar un editorial en [BMJ 2010 Sep 2;341:c4416 full-text](#)

- **los cristaloides isotónicos son los fluidos de preferencia para niños con síndrome de shock moderadamente severo por dengue (evidencia de nivel 1 –probablemente confiable–)**
  - basado en un ensayo aleatorizado
  - 383 niños vietnamitas de 2-15 años de edad con síndrome de shock moderadamente severo por dengue (presión del pulso 10-20 mm Hg) fueron aleatorizados a solución láctica de Ringer vs. dextrano 70 al 6% vs. almidón hidroxietílico al 6% para reanimación inicial con líquidos
    - el fluido se administró a razón de 15 ml/kg durante 1 hora, seguidos de 10 ml/kg durante la segunda hora, para luego reducirse gradualmente hasta alcanzar los niveles de fluido de mantenimiento a las 8 horas
    - se administró fluido de rescate (generalmente dextrano) si el estado cardiovascular no mejoraba o empeoraba después de una mejoría inicial
  - 129 niños con shock severo (presión del pulso < 10 mm Hg) fueron aleatorizados independientemente según se describe más adelante
  - de los 512 niños aleatorizados, sólo 1 (del grupo de almidón) falleció
  - comparación solución láctica de Ringer vs. dextrano vs. almidón
    - cualquier coloide de rescate en 31% vs. 25% vs. 33% (no significativo)
    - coloide de rescate para la reanimación inicial en 3% vs. 4% vs. 0% ( $p = 0,05$ )
    - promedio de días de hospitalización: 4 vs. 4 vs. 4 (no significativo)
    - solución láctica de Ringer asociada con mayor tiempo para lograr una mejoría del hematocrito y también, aunque en menor medida, para alcanzar la recuperación inicial
    - ninguna diferencia significativa en cuanto a hemorragias, anomalías de la coagulación o sobrecarga de líquidos
    - reacciones alérgicas severas en 0% vs. 7% vs. < 1% ( $p < 0,001$ , NND 14 para el dextrano)
  - se recomiendan los cristaloides isotónicos más que los coloides (dextrano o almidón) debido a su menor costo sin que haya diferencias importantes en los resultados clínicos
  - Referencia - [N Engl J Med 2005 Sep 1;353\(9\):877](#); se puede encontrar un editorial en [N Engl J Med 2005 Sep 1;353\(9\):941](#) y un comentario en [N Engl J Med 2005 Dec 8;353\(23\):2510](#)
- **los coloides pueden ser mejores que los cristaloides en el subgrupo con menor presión del pulso (evidencia de nivel 2 –nivel medio–)**
  - basado en un subgrupo de ensayo aleatorizado

- 230 niños vietnamitas con síndrome de shock por dengue fueron aleatorizados a dextrano vs. gelatina vs. solución láctica de Ringer vs. solución salina normal
- todos los niños sobrevivieron
- no se observó ninguna ventaja general evidente en ninguno de los fluidos
- el grupo de solución láctica de Ringer mostró el mayor tiempo de recuperación
- Referencia - [Clin Infect Dis 2001 Jan 15;32\(2\):204](#)
- **se prefiere el almidón al dextrano para niños con síndrome de shock severo por dengue (evidencia de nivel 1 –probablemente confiable–)**
  - basado en un ensayo aleatorizado
  - 129 niños vietnamitas de 2-15 años de edad con síndrome de shock severo por dengue (presión del pulso < 10 mm Hg) fueron aleatorizados a dextrano 70 al 6% vs. almidón hidroxietílico al 6% para reanimación inicial con fluidos
    - el fluido se administró a razón de 15 ml/kg durante 1 hora, seguidos de 10 ml/kg durante la segunda hora, para luego reducirse gradualmente hasta alcanzar los niveles de fluidos de mantenimiento a las 8 horas
    - se administró fluido de rescate (generalmente dextrano) si el estado cardiovascular no mejoraba o empeoraba después de una mejoría inicial
  - 383 niños con shock moderadamente severo (presión del pulso 10-20 mm Hg) fueron aleatorizados independientemente según se describe anteriormente
  - de los 512 niños aleatorizados, sólo 1 (del grupo de almidón) falleció
  - comparación dextrano vs. almidón
    - cualquier coloide de rescate en 42% vs. 37% (no significativo)
    - coloide de rescate para la reanimación inicial en 9% vs. 5% (no significativo)
    - promedio de días de hospitalización: 4 vs. 4 vs. 4 (no significativo)
    - ninguna diferencia significativa en cuanto a hemorragias, anomalías de la coagulación o sobrecarga de líquidos
    - reacciones alérgicas severas en 9% vs. < 1% ( $p < 0,03$ , NND 11 para el dextrano)
  - se recomiendan los cristaloides isotónicos más que los coloides (dextrano o almidón) debido a su menor costo sin que haya diferencias importantes en los resultados clínicos
  - Referencia - [N Engl J Med 2005 Sep 1;353\(9\):877](#); se puede encontrar un editorial en [N Engl J Med 2005 Sep 1;353\(9\):941](#) y un comentario en [N Engl J Med 2005 Dec 8;353\(23\):2510](#)

- el dextrano 1 se puede administrar inmediatamente antes del dextrano 40 ó 70 para que actúe como inhibidor de hapteno evitando que las moléculas de dextrano 40 ó 70 formen complejos inmunes tóxicos

## Medicamentos

### Analgésicos

- **Recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS) 2009**
  - administrar acetaminofeno para la fiebre alta si el paciente se siente mal
  - NO administrar aspirina, ibuprofeno, ni otro fármaco antiinflamatorio no esteroideo o esteroides

### Hemoderivados

- **Recomendaciones de la OMS 2009 sobre las transfusiones de sangre en el dengue severo**
  - sólo se deben administrar transfusiones de hematíes si se sospecha o es obvia la presencia de hemorragia severa
  - administrar 5-10 ml/kg de hematíes empacados frescos ó 10-20 ml/kg de sangre total fresca
  - valorar la administración de transfusiones adicionales si continúa la pérdida de sangre o el hematocrito no asciende después de la transfusión
  - pocas evidencias sobre transfusiones de plaquetas o plasma fresco congelado en la hemorragia severa
  - no es necesario administrar transfusiones profilácticas de plaquetas para la trombocitopenia severa en pacientes estables
- **es posible que la transfusión profiláctica de plaquetas no reduzca el riesgo de hemorragia clínica en adultos con dengue y trombocitopenia (evidencia de nivel 2 –nivel medio–)**
  - basado en un estudio aleatorizado con posibles diferencias en los datos iniciales
  - 372 adultos  $\geq 21$  años (edad promedio 45 años, 75% hombres) ingresados en hospitales de Singapur y Malasia con dengue confirmado o probable y trombocitopenia ( $\leq 20\ 000$  plaquetas/mcl) fueron aleatorizados a transfusión profiláctica de plaquetas vs. ninguna transfusión (control) y seguidos durante 21 días
    - todos los pacientes recibieron atención de apoyo que incluyó reposo en cama, terapia con fluidos y medicamentos para la fiebre y el dolor
    - los pacientes del grupo de transfusión recibieron 4 unidades de plaquetas totales cada día que tuvieron un conteo de plaquetas  $\leq 20\ 000$  plaquetas/mcl
    - los pacientes fueron excluidos por hemorragia persistente o recurrente, embarazo, lactancia, muerte probable dentro de las 48 horas siguientes,

ulcera péptica activa en los últimos 3 meses, uso de anticoagulantes en las 4 semanas siguientes, enfermedad hepática o renal crónica, hemodiálisis, trastornos hematológicos o autoinmunes activos, o transfusión de plaquetas para la actual infección por dengue

- 36 candidatos fueron excluidos del estudio a discreción de los investigadores antes de la aleatorización, pero no se ofreció ninguna explicación

- 95% tuvieron signos de alarma de dengue severo

- 13% del grupo de transfusión vs. 19% del grupo de control presentaron hemorragia clínica leve al inicio del estudio (no se reportó el valor p)
- 85% terminaron el seguimiento, pero 99% fueron incluidos en el análisis de intención de tratar
- resultado primario definido como hemorragia clínica excluyendo petequias hasta el día 7 o hasta el alta hospitalaria (si la estancia < 7 días)
- hemorragia severa definida como hemorragia gastrointestinal, cualquier hemorragia interna, menorragia, sangramiento inter-menstrual no controlado por progesterona, o cualquier sangramiento clínico que requiriera endoscopia o cirugía
- pérdida de plasma definida como derrame pleural, ascitis o  $\geq 20\%$  de incremento del hematocrito sérico
- comparación transfusión vs. control
  - resultado primario en 21% vs. 26% (IC 95% para la diferencia -15,08% a +5,34%)
  - hemorragia clínica excluyendo petequias el día 21 en 22% vs. 27% (IC 95% para la diferencia -14,59% a +5,86%)
  - hemorragia severa el día 21 en 2% vs. 4% (no significativo)
  - pérdida de plasma en 11% vs. 10% (no significativo)
- ninguna diferencia en dengue severo el día 7 ni tasas de dengue hemorrágico o síndrome de shock por dengue
- resultados coherentes para el resultado primario en el análisis de subgrupos de 77 pacientes con conteos iniciales de plaquetas  $\leq 10\ 000$  plaquetas/mcl
- 4,8 de los pacientes que recibieron transfusiones tuvieron eventos adversos posiblemente relacionados con la transfusión, entre ellos
  - eventos adversos graves - anafilaxis, lesión pulmonar aguda relacionada con las transfusiones y sobrecarga de líquido (1 paciente cada uno)
  - eventos adversos leves a moderados - urticaria (3 pacientes), erupción maculopapular, prurito y dolor en el pecho (1 paciente cada uno)

- Referencia - [Lancet 2017 Apr 22;389\(10079\):1611](#)

## Inmunoglobulina antidengue

- **la inmunoglobulina antidengue puede elevar los conteos de plaquetas en niños con dengue hemorrágico y trombocitopenia severa (nivel 3 –no existe evidencia directa–)**
  - basado en un análisis de subgrupos de datos provisionales de 2 ensayos aleatorizados sin resultados clínicos
  - 27 niños y 20 adultos con dengue hemorrágico y trombocitopenia (conteo de plaquetas  $\leq 100\,000/\text{mm}^3$ ) fueron aleatorizados a inmunoglobulina antidengue (WinRho SDF) 50 mcg/kg (250 unidades/kg) vs. placebo intravenoso
  - respuesta definida como incremento de las plaquetas en  $20\,000/\text{mm}^3$  por encima del valor basal a las 48 horas
  - comparación inmunoglobulina antidengue vs. placebo
    - tasa de respuestas en el subgrupo mixto (23 adultos y niños) sin trombocitopenia severa (plaquetas  $> 50\,000/\text{mm}^3$ ): 92% vs. 90% (no significativo)
    - tasa de respuestas en el subgrupo de 14 adultos con trombocitopenia severa (conteo de plaquetas  $\leq 50\,000/\text{mm}^3$ ): 71% vs. 71% (no significativo)
    - tasa de respuestas en el subgrupo de 10 niños con trombocitopenia severa (conteo de plaquetas  $\leq 50\,000/\text{mm}^3$ ): 80% vs. 40% (NNT 3)
  - Referencia - [Am J Trop Med Hyg 2007 Apr;76\(4\):737 full-text](#)
- **inmunoglobulina antidengue asociada con el control de la hemorragia masiva en 2 pacientes de la India con trombocitopenia severa (conteo de plaquetas  $< 10\,000/\text{mm}^3$ ) (nivel 3 –no existe evidencia directa–)**
  - basado en 2 informes de casos
  - Referencia - [Pediatr Blood Cancer 2008 Dec;51\(6\):812](#)

## Corticosteroides

- **es posible que los corticosteroides no reduzcan la mortalidad en niños con síndrome de shock por dengue ni el desarrollo del shock en pacientes con infección por dengue en su fase inicial (evidencia de nivel 2 –nivel medio–)**
  - basado en una revisión de Cochrane con amplios intervalos de confianza
  - revisión sistemática de 8 ensayos aleatorizados en que se compara el uso de corticosteroides vs. ningún corticosteroide o placebo en 948 pacientes con síndrome de shock por dengue o infección con dengue en su fase inicial
  - en los niños con síndrome de shock por dengue no se encontró ninguna diferencia significativa en

- mortalidad (riesgo relativo 0,68; IC 95%; 0,42-1,11) en un análisis de 4 ensayos con 284 niños, pero debido a los amplios intervalos de confianza no se pueden excluir diferencias clínicamente relevantes
- necesidad de transfusiones de sangre en un análisis de 2 ensayos con 89 niños
- convulsiones o hemorragia pulmonar en 1 ensayo con 63 niños
- en pacientes con infección por dengue en su fase inicial
  - ninguna diferencia significativa en
    - shock relacionado con el dengue (riesgo relativo 1,3; IC 95%; 0,48-3,51) en un análisis de 2 ensayos con 286 pacientes, pero en 1 ensayo con 61 adultos no hubo ningún evento
    - hemorragia severa en un análisis de 2 ensayos con 425 pacientes
    - ingreso en unidades de cuidados intensivos en un análisis de 2 ensayos con 286 pacientes
  - corticosteroides asociados con un menor riesgo de cualquier tipo de hemorragia (riesgo relativo 0,84; IC 95%; 0,72-0,98) en un análisis de 2 ensayos con 403 pacientes
  - ninguna mortalidad en ninguno de los grupos
- Referencia - [Cochrane Database Syst Rev 2014 Jul 1;\(7\):CD003488 EBSCOhost Full Text](#)

### Otros medicamentos

- estatinas
  - se utilizan con fines investigativos
  - existe la hipótesis de que son beneficiosas en la prevención o tratamiento del dengue severo por su capacidad para reducir la inflamación endotelial
  - **la lovastatina no está asociada con un mayor número de efectos adversos en comparación con un placebo en pacientes con infección confirmada con dengue (evidencia de nivel 2 –nivel medio–)**
    - basado en un ensayo aleatorizado con una potencia inadecuada
    - 300 adultos (edad promedio 26 años) de Vietnam con infección con dengue confirmada mediante prueba rápida para NS1 que acudieron a consulta dentro de las 72 horas siguientes al inicio de la fiebre fueron aleatorizados a lovastatina 80 mg vs. placebo una vez al día durante 5 días
    - se excluyeron los pacientes con disfunción hepática significativa, miopatía, embarazo o lactancia, trombocitopenia, tratamiento con estatinas o tratamiento con medicamentos que interactúan con las estatinas

- comparación lovastatina vs. placebo
  - cualquier evento adverso en 55% vs. 64% (no significativo)
  - cualquier evento adverso grave en 3% vs. 5% (no significativo)
  - $\geq 1$  evento adverso de laboratorio grado 3-4 en 74% vs. 75% (no significativo)
  - interrupción prematura del tratamiento en 11,3% vs. 12,8% (no se reporta el valor p)
  - progreso de la enfermedad en 0,7% vs. 1,3% (no significativo)
- Referencia - [Clin Infect Dis 2016 Feb 15;62\(4\):468 full-text](#)
- *Comentario de Dynamed* – el estudio no tenía la potencia requerida para detectar las diferencias en resultados de eficacia

### Medicamentos que parecen ser ineficaces

- **la cloroquina parece ser ineficaz para reducir la duración de la fiebre, la viremia o la antigenemia en la infección por el virus del dengue (evidencia de nivel 2 –nivel medio–)**
  - basado en un ensayo aleatorizado con un alto índice de abandono
  - 307 pacientes  $\geq 15$  años de edad hospitalizados por sospecha de dengue con antecedentes de la enfermedad  $\leq 72$  horas fueron aleatorizados a cloroquina vs. placebo durante 3 días
  - el tratamiento con cloroquina consistió en 600 mg los días 1 y 2, y 300 mg el día 3
  - virus del dengue confirmado en laboratorio en 84% de los pacientes
  - 73% de los pacientes completaron el seguimiento de 14 días
  - ninguna diferencia significativa entre los grupos en cuanto a duración de la viremia, duración de la antigenemia NS1 o tiempo transcurrido hasta la desaparición de la fiebre
  - cloroquina asociada con una reducción no significativa de la incidencia del dengue hemorrágico (riesgo relativo 0,6; IC 95%; 0,34-1,04)
  - cloroquina asociada con un aumento significativo del número de reacciones adversas (sobre todo vómitos)
  - Referencia - [PLoS Negl Trop Dis 2010 Aug 10;4\(8\):e785EBSCOhost Full Text full-text](#)
- **es posible que la pentoxifilina no reduzca el número de ingresos hospitalarios o la duración de la estancia en unidades de cuidados intensivos de niños con dengue hemorrágico (evidencia de nivel 2 –nivel medio–)**
  - basado en un pequeño ensayo aleatorizado

- 55 niños de 7 meses a 13 años de edad con dengue hemorrágico fueron aleatorizados a pentoxifilina intravenosa 12,5 mg/kg/día durante 6 horas en 3 días consecutivos vs. terapia estándar para dengue hemorrágico
- 5 (9,1%) requirieron hospitalización
- duración media de la enfermedad: 4,5 días
- comparación pentoxifilina vs. terapia estándar
  - 7% vs. 11% fueron ingresados en unidades de cuidados intensivos (no significativo)
  - la duración media de la estancia en unidades de cuidados intensivos fue de 2 días vs. 5,3 días (no significativo)
- Referencia - [Pediatr Infect Dis J 2012 Jul;31\(7\):771](#)

### **Seguimiento**

- notificar los casos probables o confirmados a las autoridades correspondientes
  - notificar como caso sospechoso si el paciente ha estado en una zona endémica, ha tenido fiebre durante  $\geq 3$  días, tiene un conteo decreciente de glóbulos blancos, un conteo bajo de plaquetas o una prueba del torniquete positiva
  - en zonas no endémicas, notificar los casos confirmados
- en el ingreso domiciliario, los pacientes deben regresar diariamente para monitorear el avance de la enfermedad hasta que estén en la fase de recuperación (24-48 horas después de la defervescencia de la fiebre)
  - verificar temperatura, ingestión de líquidos y producción de orina, presencia de signos de alarma, presencia de sangramiento o pérdida de plasma y conteo sanguíneo completo en cada visita
  - estimular la ingestión adecuada de solución de rehidratación oral, jugos u otros líquidos que contengan electrolitos y azúcar
  - administrar acetaminofeno para el malestar (no administrar aspirina, ibuprofeno, ni otro fármaco antiinflamatorio no esteroideo o esteroides)
  - se pueden dar baños de esponja tibios para aliviar el malestar si la fiebre continúa
  - recomendar reposo en cama
  - eliminar los criaderos de mosquitos en el hogar y sus alrededores
  - aconsejar al paciente que regrese al hospital si se produce alguna de las siguientes situaciones
    - no hay mejoría o los síntomas empeoran en el momento de la defervescencia
    - dolor abdominal intenso

- vómitos persistentes
- extremidades frías y húmedas
- letargo, agitación, confusión o crisis
- signos de hemorragia (sangramiento vaginal, de la nariz o las encías, manchas rojas o erupción en la piel, heces negras o emesis tipo borra de café)
- dificultad para respirar
- sin poder orinar durante > 4-6 horas
- monitoreo de pacientes ingresados
  - para pacientes con padecimientos coexistentes o pacientes en alto riesgo (bebés, embarazadas, ancianos) pero que NO muestren signos de alarma
    - monitorear la aparición de signos de alarma
    - patrón de temperatura
    - monitorear la ingestión de líquido y la producción de orina
    - monitorear el conteo de sangre total
    - monitorear otras pruebas de laboratorio según sea necesario
  - para pacientes ingresados con signos de alarma
    - monitorear estrechamente hasta el final del período crítico
    - verificar los signos vitales y evaluar la perfusión periférica cada 1-4 horas
    - monitorear estrechamente la ingestión de líquido y la producción de orina (verificar la producción de orina cada 4-6 horas)
    - verificar el hematocrito antes y después del reemplazo de líquidos, y luego cada 6-12 horas
    - monitorear los niveles de glucosa en sangre
    - verificar otras pruebas de laboratorio que se hayan indicado (monitorear las funciones de los órganos)
  - para pacientes con dengue severo
    - monitorear los signos vitales y la perfusión periférica cada 15-30 minutos hasta que el paciente ya no esté en shock, y luego cada 1-2 horas
    - los pacientes que necesitan mayores volúmenes de líquido deben observarse estrechamente para detectar una posible sobrecarga de volumen
    - el monitoreo de la presión arterial debe realizarse con un catéter arterial
    - la producción de orina debe monitorearse cada una hora hasta que el paciente ya no esté en shock, y luego cada 1-2 horas (se debe colocar un catéter de Foley para garantizar un monitoreo preciso)

- verificar el hematocrito antes y después del reemplazo de líquidos, y luego cada 4-6 horas
- monitorear los gases sanguíneos arteriales y venosos, el lactato y el dióxido de carbono / bicarbonato cada 30 minutos hasta que el paciente esté estable, y luego según se indique
- monitorear los niveles de glucosa en sangre antes de la reanimación, y luego según se indique
- monitorear la función renal y hepática antes de la reanimación, y luego según se indique
- monitoreo del hematocrito
  - un hematocrito ascendente o elevado con signos vitales inestables indica que continúa la pérdida de plasma y se requiere más reemplazo de líquidos
  - un hematocrito ascendente o elevado con signos vitales estables y producción adecuada de orina no requiere reemplazo adicional de líquidos
  - un hematocrito descendente con signos vitales inestables indica que puede estar ocurriendo una hemorragia severa y se necesita una transfusión de sangre
  - un hematocrito descendente con signos vitales estables y una producción adecuada de orina indica reabsorción de líquido, por lo que los fluidos intravenosos deben discontinuarse para evitar la sobrecarga de líquido
- criterios para el alta hospitalaria
  - ausencia de fiebre durante 48 horas
  - mejoría clínica
    - se siente mejor
    - recuperación del apetito
    - adecuada producción de orina
    - presión arterial estable
    - ausencia de distrés respiratorio
  - conteo de plaquetas ascendente
  - hematocrito estable sin fluidos intravenosos

## **Complicaciones y pronóstico**

### **Complicaciones**

- shock provocado por un aumento de la permeabilidad vascular
- principales causas de la insuficiencia respiratoria aguda en 11 pacientes de dengue adultos en China

- sepsis en 6 (54,5%)
- hemorragia gastrointestinal alta en 3 (27,3%)
- 8 pacientes (72,7%) fallecieron
- Referencia - [Am J Trop Med Hyg 2007 Jul;77\(1\):151 full-text](#)
- complicaciones oculares
  - uveitis posterior al episodio de dengue en informe de caso ([Eye \(Lond\) 2009 Apr;23\(4\):873EBSCOhost Full Text](#))
  - foveolitis (diagnosticada por fondo de ojo y tomografía de coherencia óptica) asociada con el dengue en serie de casos de 6 pacientes (10 ojos analizados) ([Ophthalmologica 2008;222\(5\):317](#))
  - complicaciones oftalmológicas asociadas con el dengue en serie de casos de 13 pacientes (22 ojos analizados)
    - edema macular y hemorragias difusas
    - manchas algodinosas
    - vasculitis retiniana
    - desprendimiento exudativo de retina
    - uveitis anterior
    - todos los pacientes recuperaron su agudeza visual a 20/30 o mejor con escotoma central residual a las 12 semanas
    - Referencia - [Emerg Infect Dis 2006 Feb;12\(2\):285EBSCOhost Full Text](#)
- complicaciones neurológicas
  - entre las complicaciones neurológicas están las siguientes
    - encefalitis
    - meningitis
    - síndrome de Guillain-Barré
    - mielitis
    - encefalomielitis diseminada aguda
    - mononeuropatía o polineuropatía
    - hemorragia cerebromeningea
    - Referencia - [Neurol Int 2012 Oct 5;4\(3\):e15 full-text](#), [J Neurol Sci 2015 Feb 15;349\(1-2\):20](#)
  - **la encefalitis puede ser un síntoma de presentación del dengue**
    - basado en un estudio de casos y controles

- 4,2% (16 de 378) pacientes ingresados en un hospital de atención secundaria del sur de Vietnam por sospecha de infección del sistema nervioso central en 1995 tenían dengue (9 tenían encefalitis)
  - 1,4% (4 de 286) controles hospitalarios tenían dengue
  - riesgo relativo: 3,1 (IC 95%; 1,7-5,8)
  - Referencia - [Lancet 2000 Mar 25;355\(9209\):1053EBSCOhost Full Text](#); se puede encontrar un comentario en [Lancet 2000 Jun 17;355\(9221\):2163EBSCOhost Full Text](#), [Lancet 2002 Jul 20;360\(9328\):261EBSCOhost Full Text](#)
- **el dengue es responsable de alrededor de 3,8% de los casos sospechosos de meningitis viral en Brasil, según informe**
  - basado en un estudio de cohorte retrospectivo de 209 pacientes con sospecha de meningitis – meningoencefalitis viral
  - Referencia - [Emerg Infect Dis 2012 Apr;18\(4\):677EBSCOhost Full Text full-text](#)
- complicaciones reportadas en los informes de casos
  - síndrome de Ogilvie en un informe de caso de una mujer con dengue severo ([Lancet 2013 Feb 23;381\(9867\):698](#))
  - necrosis tubular aguda en informe de caso de un niño con dengue ([Indian J Nephrol 2012 Sep;22\(5\):400](#))
  - síndrome hemofagocítico en un informe de caso ([MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2014 Jan 24;63\(3\):49EBSCOhost Full Text](#))
- **los síntomas persistentes eran frecuentes 2 años después de la infección sintomática con dengue, y pueden estar asociados con un proceso autoinmune**
  - basado en una cohorte de pacientes en 2008 seguida 2 años después de la epidemia cubana de 2006
  - se estudiaron 68 pacientes con dengue, 29 con dengue hemorrágico y 42 con infección asintomática
  - 55 de 97 pacientes con infección sintomática con dengue presentaron síntomas persistentes en los 2 años siguientes a la infección, entre ellos mialgias, artralgias, debilidad y malestar general
  - no se reportaron síntomas en los 42 pacientes con infección asintomática
  - síntomas persistentes asociados con la variante polimórfica HH ( $p = 0,027$ ), títulos elevados de inmunoglobulina G (IgG) ( $p = 0,041$ ) e incremento de los marcadores de autoinmunidad (20 de 26 pacientes evaluados)
  - Referencia - [Int J Infect Dis 2011 Jan;15\(1\):e38](#)
- **fatiga prolongada reportada como consecuencia después de la hospitalización con infección con dengue**

- basado en entrevistas telefónicas con 127 pacientes que fueron hospitalizados por infección confirmada con dengue en Singapur durante un brote de la enfermedad
- las entrevistas se realizaron 2 meses después del alta
- 24,4% reportó fatiga significativa
- entre los factores de riesgo de la fatiga estuvieron la mayor edad, el sexo femenino, la presencia de escalofríos y la ausencia de erupciones cutáneas
- Referencia - [J Clin Virol 2007 Jan;38\(1\):1](#)

## **Pronóstico**

- es difícil predecir la evolución clínica y los resultados a partir de la presentación clínica
- la mayoría de las infecciones son asintomáticas o subclínicas
- signos de alarma del dengue severo
  - dolor o sensibilidad abdominal
  - vómitos persistentes
  - acumulación de líquido en el examen físico
  - sangramiento de las mucosas
  - letargo o agitación
  - agrandamiento del hígado > 2 cm
  - aumento del hematocrito con descenso rápido del conteo de plaquetas
- factores de riesgo de enfermedad más severa
  - niños pequeños
    - edades de 5-10 meses asociadas con un aumento del riesgo de dengue hemorrágico / síndrome de shock por dengue
      - relacionado con inmunidad pasiva adquirida de los anticuerpos maternos
      - de hecho la infección primaria con dengue se comporta como infección secundaria (secuencial) con un serotipo distinto del virus
      - Referencia - [Am J Trop Med Hyg 2008 Aug;79\(2\):262](#)
  - la infección secundaria por serotipos distintos del virus es un factor de riesgo de enfermedad más severa
    - infección secuencial por un serotipo distinto del virus del dengue demostrada en 11 de 12 fallecimientos en Santiago de Cuba durante la epidemia de 1997 ([Int J Infect Dis 1999 Spring;3\(3\):130](#))
    - en un estudio prospectivo realizado en Bangkok, Tailandia, se requirió hospitalización en 0 de 47 infecciones primarias con dengue en

comparación con 7 de 56 (12,5%) infecciones secundarias (p = 0,012) ([Am J Trop Med Hyg 1988 Jan;38\(1\):172](#))

- un largo intervalo de tiempo entre ataques de serotipos distintos del dengue puede aumentar el riesgo de enfermedad severa
  - brote de dengue hemorrágico provocado por 2 infecciones de dengue con una separación de > 20 años, reportado en La Habana, Cuba, durante la epidemia de 2001-2002 ([Int J Infect Dis 2005 Sep;9\(5\):280](#))
- enfermedades crónicas
  - la diabetes mellitus fue un factor de riesgo de dengue hemorrágico / síndrome de shock por dengue en Cuba ([Diab Vasc Dis Res 2008 Sep;5\(3\):213 PDF](#)), Brasil ([PLoS Negl Trop Dis 2010 Jun 1;4\(6\):e699EBSCOhost Full Text full-text](#)), Singapur ([Int J Infect Dis 2007 May;11\(3\):263](#)) y Taiwán ([J Microbiol Immunol Infect 2006 Apr;39\(2\):121](#))
  - el asma y la raza blanca fueron factores de riesgo de dengue hemorrágico en La Habana, Cuba, en la epidemia de 2001-2002 ([Int J Infect Dis 2005 Sep;9\(5\):280](#))
  - anemia de células falciformes
- factores de riesgo de hemorragias importantes
  - shock prolongado
  - shock hipotensivo
  - pacientes con antecedentes de úlceras pépticas
  - pacientes a quienes se les administró aspirina u otros fármacos antiinflamatorios no esteroides
  - acidosis metabólica persistente
  - insuficiencia renal o hepática
  - pacientes con padecimientos hemolíticos
  - pacientes que están tomando anticoagulantes
  - pacientes con traumatismos
- riesgo de mortalidad
  - muerte

Letalidad por regiones geográficas

<b>Región geográfica</b>	<b>1998</b>	<b>1999</b>	<b>2000</b>
Sudeste de Asia	1,4%	0,9%-6,4%	0,3%-3,7%
Pacífico Occidental	0,4%-1,4%	0,1%-8,3%	No registrada

## Letalidad por regiones geográficas

Región geográfica 1998	1999	2000
América Latina	No registrada	0%-3,2% 0%-1,7%

- el diagnóstico precoz y el tratamiento pueden reducir las tasas de letalidad a  $\leq 1\%$
- Referencia - [Lancet Infect Dis 2002 Jan;2\(1\):33](#)
- en la región del Sudeste de Asia las tasas de letalidad son de aproximadamente 1%, pero las tasas varían según el brote y la localidad
- **mortalidad de alrededor de 5,4% en pacientes con dengue hemorrágico en Singapur**
  - basado en un estudio de cohorte retrospectivo
  - se evaluaron 3 186 pacientes con dengue en Singapur
    - 130 pacientes tenían dengue hemorrágico
    - 7 pacientes fallecieron
  - las causas de muerte más comunes fueron síndrome de distrés respiratorio del adulto, coagulopatía intravascular diseminada y fallo multiorgánico
  - Referencia - [Int J Infect Dis 2007 May;11\(3\):263](#)
- **factores ambientales, demográficos, socioeconómicos y biológicos asociados con la mortalidad por dengue en América Latina y el Caribe**
  - basado en un análisis de 8 880 000 casos clínicos de dengue y 2 870 fallecimientos, reportados entre 1995 y 2009 en América Latina y el Caribe
  - factores asociados con la mortalidad por dengue en un análisis multivariado
    - Caribe de habla no hispana (riesgo relativo [RR] ajustado 0,3; IC 95%; 0,21-0,42)
    - edad de endemicidad (RR ajustado 3,2 por cada 10 años; 2,92-3,51)
    - densidad de población (comparada con  $< 20$  habitantes/km<sup>2</sup>)
      - 20-120 habitantes/km<sup>2</sup> (RR ajustado 2,13; IC 95%; 1,64-2,78)
      - $> 120$  habitantes/km<sup>2</sup> (RR ajustado 3,25; IC 95%; 2,36-4,45)
    - precipitaciones anuales (RR ajustado 1,54 por 103 l/m<sup>2</sup>; IC 95%; 1,38-1,72)
    - Índice de Desarrollo Humano  $\geq 0,83$  (RR ajustado 0,37; IC 95%; 0,31-0,45)

- Referencia - [Am J Trop Med Hyg 2012 Feb;86\(2\):328EBSCOhost Full Text full-text](#)
- **insuficiencia renal asociada con un aumento de la mortalidad en pacientes con infección con dengue**
  - basado en un estudio de cohorte retrospectivo
  - se evaluaron 519 pacientes con infección con dengue
    - 412 pacientes con dengue clásico
    - 107 pacientes con dengue hemorrágico / síndrome de shock por dengue
    - 12 pacientes (2,3%) fallecieron durante el brote; todos tenían dengue hemorrágico / síndrome de shock por dengue
  - insuficiencia renal asociada con una mayor mortalidad en comparación con ausencia de insuficiencia renal (28,6% vs. 1,2%,  $p < 0,001$ )
    - severidad de la afectación a la tasa de filtración glomerular asociada con un aumento del riesgo de dengue hemorrágico / síndrome de shock por dengue ( $p = 0,029$ ) y mortalidad ( $p < 0,001$ )
  - Referencia - [Clin J Am Soc Nephrol 2008 Sep;3\(5\):1350](#)

## Prevención y pesquisaje

### Prevención

#### Vacunas contra el dengue

- varios candidatos vacunales en elaboración
- **vacuna tetravalente viva atenuada contra el dengue (CYD-TDF)**
  - la vacuna CYD-TDF ha sido licenciada en algunos países; en 2016 la Organización Mundial de la Salud recomendó que se valore su uso sólo en países con alta endemicidad ([Wkly Epidemiol Rec 2016 Jul 29;91\(30\):349EBSCOhost Full Text PDF](#))
  - **la vacuna CYD-TDF tiene una eficacia > 25% contra los serotipos 1, 3 y 4, pero no contra el serotipo 2, en niños sanos de la región de Asia-Pacífico (evidencia de nivel 1 –probablemente confiable–)**
    - basado en un ensayo aleatorizado
    - 10 275 niños sanos de 2-14 años de edad (edad promedio 8,8 años) de Indonesia, Malasia, Filipinas, Tailandia y Vietnam fueron aleatorizados a vacuna recombinante CYD-TDV administrada subcutáneamente vs. placebo a los 0, 6 y 12 meses, y seguidos hasta los 25 meses
    - el personal que preparó y administró las inyecciones no trabajó a ciegas, pero no participó en las evaluaciones de seguimiento

- la medida de resultado primaria fue la eficacia de la vacuna para prevenir el dengue sintomático confirmado virológicamente de cualquier grado de severidad o serotipo > 28 días después de la tercera inyección según análisis por protocolo
- el criterio para una eficacia clínicamente significativa de la vacuna era un límite inferior de IC 95%  $\geq$  25% en la eficacia general
- 98% recibieron las 3 inyecciones y fueron incluidos en el análisis por protocolo; todos los pacientes que recibieron al menos 1 inyección (> 99%) fueron incluidos en los análisis de intención de tratar
- eficacia general de la vacuna
  - 56,5% (IC 95%; 43,8%-66,4%) en análisis por protocolo (dengue confirmado > 28 días después de la tercera inyección en 47% con la vacuna tetravalente vs. 53% con el placebo)
  - 54,8% (IC 95%; 46,8%-61,7%) en análisis de intención de tratar
- eficacia de la vacuna según serotipo del dengue en análisis de intención de tratar
  - 54,5% (IC 95%; 41%-65%) contra el serotipo 1
  - 34,7% (IC 95%; 10%-52%) contra el serotipo 2
  - 65,2% (IC 95%; 43%-79%) contra el serotipo 3
  - 72,4% (IC 95%; 59%-82%) contra el serotipo 4
- comparación vacuna tetravalente vs. placebo
  - hospitalización en 0,6% vs. 2% (eficacia de la vacuna 67,2%, IC 95%; 50,3%-78,6%)
  - reacciones adversas graves (incluido dengue confirmado virológicamente) en 5% con la vacuna vs. 6% con el placebo (no se reportó el valor p)
- 1 caso de encefalomiелitis diseminada aguda relacionada con la vacuna reportado 7 días después de la primera inyección; el niño se recuperó a los 15 días y no recibió otras inyecciones
- Referencia - Lancet 2014 Oct 11;384(9951):1358; se puede encontrar un editorial en Lancet 2014 Oct 11;384(9951):1327
- información sobre los ensayos de fase II de la vacuna tetravalente CYD contra el dengue por los mismos autores en [Lancet 2012 Nov 3;380\(9853\):1559](#); se puede encontrar un editorial en [Lancet 2012 Nov 3;380\(9853\):1535](#), y un comentario en [Lancet 2013 Mar 30;381\(9872\):1094](#), [Lancet Infect Dis 2013 Mar;13\(3\):191](#)
- **la vacuna CYD-TDF tiene una eficacia > 25% contra los serotipos 1, 3 y 4 (evidencia de nivel 1 –probablemente confiable–), y parece ser**

## **efectiva contra el serotipo 2 (evidencia de nivel 2 –nivel medio–) en niños y adolescentes sanos de América Latina**

- basado en un ensayo aleatorizado sin uniformidad en las evidencias sobre efectos clínicamente significativos contra el serotipo 2
- 20 869 individuos sanos de 9-16 años de edad (edad promedio 12,4 años) de Colombia, Brasil, México, Puerto Rico y Honduras fueron aleatorizados a vacuna tetravalente recombinante viva atenuada contra el dengue (CYD-TDV) administrada subcutáneamente vs. placebo a los 0, 6 y 12 meses, y seguidos hasta los 25 meses
- el personal que preparó y administró las inyecciones no trabajó a ciegas, pero no participó en las evaluaciones de seguimiento
- la medida de resultado primaria fue la eficacia de la vacuna para prevenir el dengue sintomático confirmado virológicamente de cualquier grado de severidad o serotipo > 28 días después de la tercera inyección según análisis por protocolo
- el criterio para una eficacia clínicamente significativa de la vacuna era un límite inferior de IC 95%  $\geq$  25% en la eficacia general
- 90% recibieron las 3 inyecciones y fueron incluidos en el análisis por protocolo; todos los pacientes que recibieron al menos 1 inyección (> 99%) fueron incluidos en los análisis de intención de tratar
- eficacia general de la vacuna
  - 60,8% (IC 95%; 52%-68%) en análisis por protocolo
  - 64,7% (IC 95%; 58,7%-69,8%) en análisis de intención de tratar
- eficacia de la vacuna según serotipo del dengue en análisis de intención de tratar
  - 54,8% (IC 95%; 40,2%-65,9%) contra el serotipo 1
  - 50,2% (IC 95%; 31,8%-63,6%) contra el serotipo 2
  - 74,2% (IC 95%; 63,9%-81,7%) contra el serotipo 3
  - 80,9% (IC 95%; 70,9%-87,7%) contra el serotipo 4
- resultados coherentes en el análisis por protocolo de los serotipos 1, 3 y 4
- la eficacia de la vacuna contra el serotipo 2 en el análisis por protocolo fue de 42,3% (IC 95%; IC 14%-61,1%)
- comparación vacuna tetravalente vs. placebo
  - hospitalización en 6% vs. 11,1% (eficacia de la vacuna 80,3%, IC 95%; 64,7%-89,5%)
  - reacciones adversas graves en 0,6% vs. 0,6% (no se reportó el valor p)

- Referencia - [N Engl J Med 2015 Jan 8;372\(2\):113](#); se puede encontrar un editorial en [N Engl J Med 2015 Jan 8;372\(2\):172](#)
- **la vacuna tetravalente contra el dengue parece reducir la tasa de hospitalización por dengue durante el tercer año siguiente a la vacunación en niños y adolescentes de 9-16 años de edad, pero puede aumentar la tasa de hospitalización por dengue en niños < 9 años de edad (evidencia de nivel 2 –nivel medio–)**
  - basado en un análisis de subgrupos del seguimiento de los 2 ensayos aleatorizados anteriores y un ensayo de fase 2b de similar diseño experimental
  - 33 266 niños y adolescentes fueron seguidos durante el tercer año siguiente a la vacunación
  - hospitalización por dengue confirmado virológicamente en 65 de las 22 177 personas del grupo de vacuna vs. 39 de las 11 089 personas del grupo de placebo (no significativo)
  - riesgo relativo de hospitalización por dengue
    - 0,84 (IC 95%; 0,56-1,24) general
    - 0,5 (IC 95%; 0,29-0,86) en personas ≥ 9 años
    - 1,58 (IC 95%; 0,83-3,02) en niños < 9 años
  - tasa de eficacia de la vacuna para el dengue sintomático durante los primeros 25 meses
    - 60,3% (IC 95%; 55,7%-64,5%) general
    - 65,6% (IC 95%; 60,7%-69,9%) en niños y adolescentes ≥ 9 años
    - 44,6% (IC 95%; 31%-55%) en niños < 9 años
  - Referencia - [N Engl J Med 2015 Sep 24;373\(13\):1195](#); editorial en [N Engl J Med 2015 Sep 24;373\(13\):1263](#)
  - es posible que la administración conjunta de CYD-TDV y una reactivación inyectada de la vacuna contra la difteria, el tétanos, la tos ferina acelular, la polio inactivada y la *Haemophilus influenzae* tipo b (Pentaxim) no afecte la inmunogenicidad ni la inocuidad de ninguna de las dos vacunas, según un ensayo aleatorizado con 732 niños sanos de 15-18 meses de edad ([Pediatr Infect Dis J 2017 Jun;36\(6\):602](#))
- **la vacuna tetravalente recombinante viva atenuada contra el dengue parece ser inmunogénica (nivel 3 –no existe evidencia directa–)**
  - basado en resultados no clínicos de un ensayo aleatorizado
  - 360 personas de 1,5 a 45 años de edad fueron aleatorizadas a vacuna tetravalente recombinante viva atenuada contra el dengue (TDV) vs. placebo en los días 0 y 90, y seguidas hasta el día 120

- seropositividad para cualquier serotipo del virus del dengue al inicio del estudio 48,6%
- seropositividad el día 120 en > 95% para los serotipos 1-3 del virus del dengue (DENV-1-3) y 72,7%-100% para DENV-4, en dependencia de la edad
- eventos adversos graves en 9 pacientes con TDV vs. 1 paciente con placebo (no significativo); ninguno estuvo relacionado con la vacuna y todos se resolvieron sin secuelas
- Referencia - [J Infect Dis 2016 May 15;213\(10\):1562](#)
- **la vacuna TV003 parece proteger contra el virus atenuado del serotipo 2 del dengue (evidencia de nivel 2 –nivel medio–)**
  - basado en un pequeño ensayo aleatorizado
  - 48 personas fueron aleatorizadas a vacuna tetravalente viva atenuada contra el dengue TV003 vs. placebo y seguidas durante 6 meses
    - las 24 personas que recibieron la TV003 se convirtieron en seropositivas para DENV-2, DENV-3 y DENV-4, mientras que 91,7% se convirtieron en seropositivas para DENV-1
    - erupción cutánea asintomática leve más frecuente con la TV003 que con el placebo, sin diferencias significativas en otros eventos adversos
  - a 41 personas se les inoculó el virus atenuado del serotipo 2 del dengue asociado con enfermedad leve 6 meses después de la vacunación y se les siguió durante otros 6 meses
  - comparación TV003 vs. placebo después de la inoculación
    - viremia en 0% vs. 100% ( $p < 0,0001$ )
    - erupción cutánea en 0% vs. 80% ( $p < 0,0001$ )
    - neutropenia en 0% vs. 20% ( $p = 0,048$ )
  - Referencia - [Sci Transl Med 2016 Mar 16;8\(330\):330ra36](#); comentario en JAMA 2016 May 3;315(17):1825)
- es posible que la adición de un componente mejorado del DENV-2 a la vacuna tetravalente viva atenuada contra el dengue eleve la respuesta inmunológica
  - **dosis única de vacuna tetravalente con componente mejorado del serotipo 2 del dengue asociada con respuesta de anticuerpos a los 4 serotipos del dengue en 90% de las personas sin exposición anterior a flavivirus (nivel 3 –no existe evidencia directa–)**
    - basado en un ensayo aleatorizado sin resultados clínicos
    - 168 personas sin exposición anterior a flavivirus fueron aleatorizadas a vacuna tetravalente viva atenuada contra el dengue vs. placebo en 2 ensayos aleatorizados

- 60 pacientes aleatorizados a vacuna tetravalente (TV003)
- 60 pacientes aleatorizados a vacuna tetravalente con componente mejorado del serotipo 2 del dengue (TV005)
- 48 pacientes aleatorizados a placebo
- comparación TV003 vs. TV005 en el día 90: seroconversión a
  - serotipo 1 en 92% vs. 92% (no significativa)
  - serotipo 2 en 76% vs. 97% (p = 0,007)
  - serotipo 3 en 97% vs. 97% (no significativa)
  - serotipo 4 en 100% vs. 97% (no significativa)
  - 3 serotipos en 92% vs. 98% (no significativa)
  - 4 serotipos en 74% vs. 90% (p = 0,083)
- ninguna diferencia significativa en cuanto a eventos adversos al comparar TV003 vs. TV005, y ningún reporte de evento grave relacionado con la vacuna
- ninguna activación significativa de anticuerpos observada después de la administración de la segunda dosis 6 meses después de la primera dosis en 122 personas
- Referencia - [J Infect Dis 2015 Sep 1;212\(5\):702](#); se puede encontrar un editorial en [J Infect Dis 2015 Sep 1;212\(5\):681](#)
- en la actualidad se investigan nuevas formulaciones vacunales (tales como vacunas recombinantes, otras vacunas atenuadas vivas y vacunas de ADN); se puede obtener información en [ClinicalTrials.gov](#)

### **Control de los mosquitos y protección**

- control ambiental
  - algunas sugerencias de la Organización Mundial de la Salud (OMS)
    - retirar o modificar los recipientes no esenciales que sirvan de hábitat a las larvas
    - vaciar y limpiar frecuentemente los recipientes de almacenamiento de agua
    - limpieza frecuente de las calles
    - colocar tapas a prueba de mosquitos en los tanques de agua
    - rellenar las oquedades de rocas o árboles con arena, tierra o concreto
    - limpiar las cunetas
    - proteger de la lluvia a los neumáticos u objetos similares, y eliminar los neumáticos usados y otros desechos sólidos
    - eliminar las plantas con hojas que retengan el agua

- poner peces (por ej. *Poecilia reticulata*) o copépodos que se alimentan de mosquitos en los recipientes de almacenamiento de agua
- **la acción conjunta de la movilización comunitaria y el programa estatal de control de los mosquitos puede ayudar a prevenir la infección por el virus del dengue (evidencia de nivel 2 –nivel medio–)**
  - basado en un ensayo aleatorizado por conglomerados con resultados estadísticamente significativos que pueden no ser clínicamente importantes
  - 150 conglomerados comunitarios (85 182 residentes en 18 838 viviendas) de Managua, Nicaragua, y el sur de México fueron aleatorizados a movilización comunitaria y programa estatal de control de los mosquitos vs. programa estatal de control de los mosquitos solamente durante 1 año, con medición del impacto al final de la siguiente temporada de dengue
    - la movilización comunitaria consistió en estrategias encaminadas a la prevención de la reproducción de los mosquitos diseñadas según las características locales, así como una activa participación de la comunidad
    - el programa estatal de control de los mosquitos consistió en el vertido mensual de sobres de temefos en los depósitos de agua de todas las viviendas, así como el rociado espacial
  - en el análisis por conglomerados la combinación de movilización comunitaria y programa de control de los mosquitos estuvo asociada con
    - menor evidencia serológica de infección por el virus del dengue en niños de 3-9 años de edad: 11,3% vs. 14,6% ( $p = 0,038$ )
    - menos reportes de síntomas de dengue (familias que reportaron el año anterior / familias participantes): 5,7% vs. 7,1% ( $p = 0,039$ )
    - menor índice de viviendas (viviendas infestadas con larvas o pupas / viviendas inspeccionadas): 13,6% vs. 19,6% ( $p = 0,001$ )
    - menor índice de recipientes (recipientes con larvas o pupas / recipientes revisados): 5,3% vs. 8% ( $p = 0,001$ )
    - menor índice de Breteau (recipientes con larvas o pupas / viviendas inspeccionadas): 19,7% vs. 30,2% ( $p = 0,001$ )
    - menor índice de pupas por persona (número de pupas / población residente x 100): 9,2% vs. 17,5% ( $p = 0,001$ )
  - el análisis multivariado del subgrupo de niños de 3-9 años de edad mostró una asociación entre
    - vivir en el área de la intervención y un menor riesgo de evidencia serológica de infección por el virus del dengue (riesgo relativo ajustado [RR] 0,74, IC 95%; 0,59-0,93)

- la presencia de temefos en los recipientes de agua y un aumento del riesgo de evidencia serológica de infección por el virus del dengue (RR ajustado 1,44, IC 95%; 1,2-1,72)
  - Referencia - [BMJ 2015 Jul 8;351:h3267 full-text](#)
- **programa comunitario de gestión ambiental asociado con un mejor control de los mosquitos que cuando se aplica el control estándar (nivel 3 –no existe evidencia directa–)**
  - basado en dos ensayos aleatorizados por conglomerados sin resultados clínicos
  - 20 conglomerados comunitarios (aproximadamente 100 viviendas por conglomerado) de Fortaleza, Brasil, fueron aleatorizados a participación social integrada y programa de gestión ambiental contra el *Aedes aegypti* vs. control vectorial de rutina (basado fundamentalmente en larvicidas o rociado espacial) durante la estación lluviosa (enero a mayo)
    - la intervención integrada incluyó talleres comunitarios y participación en tareas de limpieza, tapado de los recipientes de agua y basura de las viviendas sin uso de larvicidas, movilización de los niños y ancianos de las aldeas, y distribución de materiales educativos
    - intervención integrada asociada con una reducción de los índices larvales por vivienda ( $p = 0,029$ ), recipiente ( $p = 0,02$ ), cantidad de recipientes positivos por cada 100 casas inspeccionadas (índice de Breteau) ( $p = 0,014$ ) y pupas por persona ( $p = 0,023$ )
    - Referencia - [Trans R Soc Trop Med Hyg 2015 Feb;109\(2\):99EBSCOhost Full Text full-text](#)
  - 76 680 residentes de Guantánamo, Cuba, fueron aleatorizados por conglomerados residenciales a programa de control del mosquito *Aedes aegypti* (vigilancia entomológica, reducción de las fuentes, aplicación selectiva de adulticidas y educación sanitaria) combinado con un enfoque comunitario de la gestión ambiental vs. programa de control del mosquito *Aedes aegypti* solamente
    - los métodos y procedimientos no estaban totalmente normalizados después del inicio de la intervención
    - intervención asociada con una reducción significativa del número de viviendas con  $\geq 1$  recipiente con *Aedes aegypti* en fases inmaduras y de la proporción de pupas por habitante
    - Referencia - [BMJ 2009 Jun 9;338:b1959 full-text](#); editorial en [BMJ 2009 Jun 9;338:b1023](#)
  - descripción de estrategia integral para el control de los mosquitos en grandes recipientes de almacenamiento de agua en Vietnam ([Lancet 2005 Feb 12;365\(9459\):613EBSCOhost Full Text](#)); se puede encontrar un editorial en [Lancet 2005 Feb 12-18;365\(9459\):551EBSCOhost Full Text](#)

- control químico
  - la OMS sugiere que el control químico sólo se aplique cuando los controles ambientales sean muy costosos o difíciles de implementar
    - se pueden usar larvicidas para tratar los recipientes de agua no potable
    - el rociado espacial de adulticidas sólo debe utilizarse para eliminar o evitar una epidemia
    - debido a que todos los pesticidas tienen algún grado de toxicidad, se deben aplicar las medidas de seguridad correspondientes
  - 6 aplicaciones de insecticida de alta eficacia para el control de vectores adultos reportadas como costeables para la prevención del dengue en ambientes urbanos ([Lancet 2011 May 14;377\(9778\):1673](#)); se puede encontrar un editorial en [Lancet 2011 May 14;377\(9778\):1630](#).
  - revisión sistemática de 27 estudios que evaluaban el larvicida organofosforado Temefos para el control vectorial del dengue en [PLoS Negl Trop Dis 2015 Sep;9\(9\):e0004006EBSCOhost Full Text full-text](#)
- protección individual
  - usar ropas que minimicen la exposición de la piel durante el día
  - aplicar repelente contra mosquitos sobre la piel expuesta; los repelentes deben contener N, N-dietil-3-metilbenzamida (DEET), 3-(N-acetil-N-butil) ester etílico del ácido aminopropiónico (IR3535), o ácido 1-piperidincarboxílico, 2-(2-hydroxietil)-1-metilpropilester (Icaridin)
  - utilizar mosquiteros impregnados con insecticida para dormir durante el día
- protección de la vivienda
  - colocar mallas protectoras en las puertas y ventanas
  - si hay mosquitos dentro de la vivienda, valorar el uso de insecticidas, espirales para mosquitos o vaporizadores con insecticida
  - usar aire acondicionado
  - **mallas tratadas con insecticida en las ventanas y puertas, solamente o en combinación con tratamiento larvicida de criaderos de *A. aegypti* asociado con un mejor control vectorial (nivel 3 –no existe evidencia directa–)**
    - basado en 2 ensayos aleatorizados por conglomerados sin resultados clínicos
    - 20 conglomerados geográficos (100 viviendas por conglomerado) de Acapulco, México, fueron aleatorizados a mallas tratadas con insecticida de acción prolongada en ventanas y puertas durante 12 meses, y a continuación tratamiento larvicida específico en criaderos primarios de *A. aegypti* vs. ninguna intervención, con seguimiento durante 2 años

- a los 12 meses, mallas tratadas con insecticida de acción prolongada asociadas con un número significativamente menor de
  - viviendas positivas para pupas de *A. aegypti*, pupas por vivienda y pupas por persona
  - machos y hembras de *A. aegypti*, pero no un número menor de hembras alimentadas con sangre
- a los 24 meses, combinación de mallas tratadas con insecticida de acción prolongada y tratamiento larvicida específico asociada con un número significativamente menor de
  - larvas de *A. aegypti* por vivienda, pupas por vivienda y pupas por persona
  - casas positivas para machos y hembras adultos de *A. aegypti*, así como hembras alimentadas con sangre
  - machos y hembras adultos de *A. aegypti* y hembras alimentadas con sangre dentro de las viviendas
- Referencia - [Trans R Soc Trop Med Hyg 2015 Feb;109\(2\):106EBSCOhost Full Text full-text](#)
- 20 conglomerados geográficos urbanos (100 viviendas por conglomerado) de Colombia fueron aleatorizados a mallas y cortinas tratadas con insecticida de acción prolongada en ventanas y puertas, seguido de cubiertas de malla tratada con insecticida para los recipientes de agua vs. control vectorial de rutina solamente (larvicida, educación sanitaria y rociado espacial ocasional)
  - reducción de
    - índice de Breteau en 57% con cortinas tratadas con insecticida solamente vs. 38% con control vectorial de rutina a las 9 semanas ( $p < 0,05$ )
    - índice de pupas por persona en 71% con la adición de cubiertas para los recipientes de agua vs. 25% con control vectorial de rutina a las 4-6 semanas siguientes a la adición de la segunda intervención ( $p = 0,01$ )
  - Referencia - [Trans R Soc Trop Med Hyg 2015 Feb;109\(2\):116EBSCOhost Full Text full-text](#)
- cortinas tratadas con insecticida asociadas con una reducción de la carga de mosquitos en 2 217 viviendas participantes en un ensayo aleatorizado por conglomerados realizado en México y Venezuela ([BMJ 2006 May 27;332\(7552\):1247 full-text](#))
  - ver también [Protección contra los mosquitos](#)

## Directrices y recursos

### Directrices

### **Directrices internacionales**

- las directrices de la Organización Mundial de la Salud (OMS) 2009 sobre diagnóstico, tratamiento, prevención y control del dengue se pueden encontrar en [WHO 2009 PDF](#)

### **Directrices de los Estados Unidos**

- informe de las Juntas para la Prevención del Dengue de Asia-Pacífico y las Américas sobre buenas prácticas en la vigilancia del dengue en [PLoS Negl Trop Dis 2010 Nov 16;4\(11\):e890EBSCOhost Full Text full-text](#)
- la línea telefónica de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) para información a los médicos es 800-232-4636; el servicio incluye la información más reciente sobre fiebres hemorrágicas virales

### **Directrices canadienses**

- declaración del Comité Emisor de Recomendaciones sobre Medicina Tropical y Viajes (CATMAT) de la Agencia de Salud Pública de Canadá en [Can Commun Dis Rep 2009 Apr;35\(ACS-2\):1](#) o en [CATMAT 2009 Apr PDF](#) [en inglés y francés]

### **Directrices asiáticas**

- directrices de la Sociedad India de Medicina de Cuidados Críticos (ISCCM) sobre infecciones tropicales en [Indian J Crit Care Med 2014 Feb;18\(2\):62EBSCOhost Full Text full-text](#)

### **Directrices de América Central y del Sur**

- directrices del Ministerio de Salud de Brasil sobre el diagnóstico y manejo clínico del dengue en adultos y niños en [2016 PDF](#) [en portugués]

### **Directrices de Australia y Nueva Zelanda**

- Directrices nacionales sobre el dengue publicadas por la Red de Enfermedades Transmisibles Australia (CDNA) para instituciones de salud pública en [CDNA 2015 Jul 31](#)

### **Revisiones**

- revisión en [BMJ 2015 Sep 15;351:h4661](#)
- revisión en [Lancet 2015 Jan 31;385\(9966\):453](#)
- revisión en [N Engl J Med 2012 Apr 12;366\(15\):1423](#)
- revisión en [Nat Rev Microbiol 2010 Dec;8\(12 Suppl\):S7](#)
- revisión en [Lancet 2007 Nov 10;370\(9599\):1644](#) y comentario en [Lancet 2008 Jan 26;371\(9609\):299](#)
- revisión sobre prevención y control del dengue en [Lancet Infect Dis 2017 Mar;17\(3\):e79](#)
- revisión sobre diagnóstico de la fiebre hemorrágica viral en [Clin Infect Dis 2016 Jan 15;62\(2\):214](#)

- revisión sobre anticuerpos neutralizantes después de la infección con dengue secundario en [J Virol 2015 Jul;89\(14\):7348](#)
- revisión sobre la propagación de los tipos de virus del dengue a nivel mundial en [Trends Microbiol 2014 Mar;22\(3\):138 full-text](#)
- revisión sobre el dengue y el dengue hemorrágico como amenaza a la salud pública en los Estados Unidos en [JAMA 2008 Jan 9;299\(2\):214EBSCOhost Full Text](#)
- revisión sobre el dengue para viajeros que regresan de zonas endémicas en [Eur J Intern Med 2007 May;18\(3\):185](#)
- revisión sobre el dengue en viajeros en [N Engl J Med 2005 Sep 1;353\(9\):924](#) y comentario en [N Engl J Med 2005 Dec 8;353\(23\):2511](#)
- revisión sistemática sobre dengue materno y resultados del embarazo en [Obstet Gynecol Surv 2010 Feb;65\(2\):107](#)
- revisión sobre diagnóstico y manejo en [BMJ 2009 Nov 18;339:b433](#)
- patogénesis
  - revisión sobre patogénesis del dengue en [Clin Microbiol Rev 2009 Oct;22\(4\):564](#)
  - revisión sobre patogénesis del dengue en [Vaccine 2011 Sep 23;29\(42\):7221](#)
  - revisión sobre patogénesis del dengue en [Curr Opin Infect Dis 2013 Jun;26\(3\):284](#)
  - revisión sobre controversias en la patogénesis del dengue en [Paediatr Int Child Health 2012 May;32 Suppl 1:5EBSCOhost Full Text full-text](#)
- comentario sobre la clasificación revisada 2009 de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para el dengue en [Clin Infect Dis 2011 Sep;53\(6\):563](#)
- revisión bibliográfica sobre programas de control vectorial del dengue en [Trans R Soc Trop Med Hyg 2010 Jun;104\(6\):379](#)
- revisión sobre los períodos de incubación de las infecciones virales transmitidas por mosquitos en [Am J Trop Med Hyg 2014 May;90\(5\):882EBSCOhost Full Text full-text](#)
- informe de caso sobre miocarditis por dengue en el embarazo en [Lancet 2015 Mar 28;385\(9974\):1260](#)

### Búsqueda en MEDLINE

- para buscar en MEDLINE información sobre (el dengue) mediante búsqueda localizada (Consultas clínicas –Clinical Queries–), hacer clic en [therapy](#), [diagnosis](#) o [prognosis](#) (terapia, diagnóstico o pronóstico)

### Información a los pacientes

- folleto de la [Organización Mundial de la Salud](#)
- folleto de los [Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades \(CDC\)](#)

- información técnica sobre el dengue en [Patient Plus PDF](#)
- folleto de los [CDC](#) sobre las picaduras de mosquitos y el dengue

### **Códigos CIE-9/-10**

#### **Códigos CIE-9**

- 061 dengue
- 065.4 fiebre hemorrágica transmitida por mosquitos [utilizado para el dengue hemorrágico]

#### **Códigos CIE-10**

- A90 dengue [dengue clásico]
- A91 dengue hemorrágico
- Z11.5 exámenes especiales para el pesquiasaje de otras enfermedades virales

### **Referencias**

#### **Referencias generales utilizadas**

1. World Health Organization (WHO) and the Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases (TDR). [Dengue guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control 2009 PDF](#)
2. WHO. [Dengue haemorrhagic fever: diagnosis, treatment, prevention and control 1997](#). 2nd edition. Geneva: World Health Organization
3. Halstead SB. Dengue; comentario en [Lancet. 2008 Jan 26;371\(9609\):299](#)
4. Paessler S, Walker DH. Pathogenesis of the viral hemorrhagic fevers. [Annu Rev Pathol. 2013 Jan 24;8:411-40](#)
5. Yacoub S, Mongkolsapaya J, Screaton G. The pathogenesis of dengue. [Curr Opin Infect Dis. 2013 Jun;26\(3\):284-9](#)