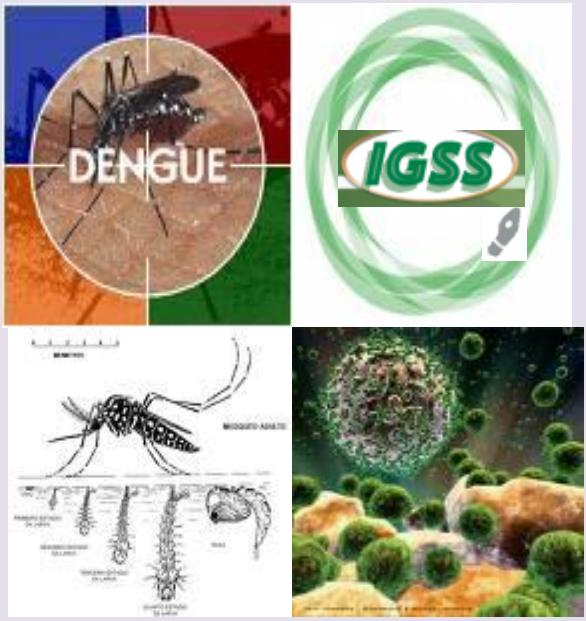
GUIA DE BOLSILLO PARA EL MANEJO DEL DENGUE CLASICO Y HEMORRAGICO



Instituto Guatemalteco de Seguridad Social
Subgerencia de Prestaciones en Salud
Departamento de Medicina Preventiva
Sección de Epidemiología
Guatemala C.A.

José F. Ortiz A., Dr. Msc.
Epidemiólogo

Guatemala, septiembre 2009

Instituto Guatemalteco de Seguridad Social

Dr. Carlos Enrique Martínez Dávila
Subgerente de Prestaciones en Salud

Dra. Antonia Carolina Magaña Magaña
Jefe de Departamento de Medicina Preventiva

José Fernando Ortíz Alvarado Dr. Msc.
Jefe de Sección de Epidemiología

Doctor Rudy López
Infectólogo
Hospital de Enfermedades

Dr. Oscar Fernando Castañeda Orellana
Jefe del Departamento de Pediatría
Hospital de Enfermedades

Introducción

El dengue es una enfermedad viral de carácter endémico-epidémico, transmitida por mosquitos del género *Aedes*, principalmente por el *Aedes aegypti*; que constituye hoy la arbovirosis más importante a nivel mundial en términos de morbilidad, mortalidad y afectación económica.

Tiene diversas formas de expresión clínica, desde fiebre indiferenciada (frecuente en niños) y fiebre con cefalea, gran malestar general, dolores osteomioarticulares, con o sin exantema, leucopenia y algún tipo de sangrado; hasta formas graves que habiendo comenzado con lo anterior presenta choque hipovolémico por extravasación de plasma, con trombocitopenia moderada o intensa, con grandes hemorragias en aparato digestivo y otras localizaciones.

La presente Guía de Bolsillo pretende dar lineamientos básicos para el manejo de la enfermedad, así como las acciones que se deben tomar en los diferentes niveles de atención.

José F. Ortiz A., Dr. Msc.
Epidemiólogo

Índice Páginas

Introducción……3
Etiología……6
Epidemiología……6
Factores que incrementan el riesgo de dengue severo…….9
Dengue es una sola enfermedad……10
Cuadro clínico……13
Secuencia de los signos clínicos en el diagnóstico de las formas clínicas del dengue……13
Complicaciones y formas graves e inusuales de dengue….18
Laboratorio clínico y de imágenes……20
¿Cómo se confirma la infección por dengue?.....23
Criterios de laboratorio para la confirmación del diagnóstico (WHO, 1997)……24
Pruebas de diagnóstico de laboratorio……26
Clasificación del dengue……29
Tratamiento de enfermos con dengue……32
Tres normas para pacientes ambulatorios……35
Barreras contra mosquitos……35
Tratamiento de la fiebre de dengue……36
Reemplazo de líquido para una deshidratación moderada……39
Rehidratación de pacientes de más de kg……40
Tratamiento de la fiebre de dengue……42
Indicaciones para el alta del hospital……43

Índice Páginas

Ideas erróneas sobre el dengue hemorrágico……..45
Hay algunas ideas falsas difundidas sobre el dengue hemorrágico…….47
Más ideas erróneas sobre el dengue hemorrágico……..49
Pacientes que requieren tratamiento de emergencia y cuidados intensivos porque tienen dengue severo……51
Hemocomponentes…….51
Acciones inmediatas Primer nivel de de atención……..53
Segundo y tercer nivel de atención……..56
Bibliografía……59

ETIOLOGÍA

El complejo dengue está constituido por cuatro serotipos virales serológicamente diferenciables (Dengue 1, 2, 3 y 4) que comparten analogías estructurales y patogénicas; por lo que cualquiera puede producir las formas graves de la enfermedad, aunque los serotipos 2 y 3 han estado asociados a la mayor cantidad de casos graves y fallecidos.

Son virus constituidos por partículas esféricas de 40 a 50 nm de diámetro que constan de las proteínas estructurales de la envoltura (E), membrana (M) y cápside (C), así como un genoma de acido ribonucleico (ARN); también tienen otras proteínas no estructurales (NS): NS1, NS2A,NS2B, NS3, NS4A, NS4B y NS5-3. Los virus del dengue pertenecen al género Flavivirus de la familia Flaviviridae.

EPIDEMIOLOGIA

Casi la mitad de la población mundial está en riesgo de sufrir esta infección por habitar en áreas tropicales y subtropicales, así como más de 400 millones de viajeros de Europa y Norteamérica

que cada año cruzan las fronteras y regresan a sus países procedentes de Asia, África y América Latina.

La prevalencia mundial del dengue se ha incrementado dramáticamente en los últimos años. Se calculan 50 millones de infecciones por año, medio millón de hospitalizados y más de 25,000 muertes. Alrededor de 100 países han reportado, casos de dengue y/o dengue hemorrágico y más de 60 lo hacen regularmente todos los años; por lo cual la Organización Mundial de la Salud (OMS) lo considera uno de principales problemas de salud de la humanidad, además de que produce gran afectación social y económica.

En la región de las Américas se ha producido un incremento progresivo de casos de dengue durante las tres últimas décadas, habiéndose extendido la enfermedad casi a la totalidad de los países.

Para que en una ciudad, región o país se produzca transmisión de la enfermedad tienen que estar presente de forma simultánea: El virus, el vector y el huésped susceptible.

El huésped cuando está infectado y se encuentra en fase de viremia (de cinco a siete días)

constituye el reservorio de la enfermedad. Todos los vectores conocidos que puedan transmitir los cuatro serotipos del virus del dengue pertenecen al género *Aedes*, de los cuales el *Aedes aegypti* es el más importante. Esta especie acompaña al ser humano dentro de la vivienda y en sus alrededores, pues la hembra prefiere a sangre humana y pica principalmente durante el día a una o varias personas para lograr cada puesta de huevecillos; lo cual realiza en depósitos naturales o artificiales de agua; hasta que se convierten en larvas, pupas y mosquitos adultos.

La otra especie de importancia epidemiológica es el *Aedes albopictus*, importado desde Asia en neumáticos traídos a Estados Unidos y actualmente presente en la mayoría de los países de la Región de las Américas.

Los virus del dengue solamente son capaces de infectar al hombre y primates superiores si son introducidos por la picada del mosquito-vector. Esta es la única vía de importancia clínico epidemiológica, pues el dengue no se transmite por vía oral, respiratoria ni sexual, como otros virus. No obstante, existe la infrecuente y aún poco

documentada transmisión vertical y la recientemente notificada vía transfusional, con incidencia muy eventual.

FACTORES QUE INCREMENTAN EL RIESGO DE DENGUE SEVERO

- ✓ La densidad poblacional del mosquito: el Aedes aegypti con un índice de infestación larvaria de la casa del 2% y más son suficientes para una transmisión epidémica.
- ✓ La densidad de población humana susceptible: aquella sin inmunidad a ninguno de los serotipos I, II, III, IV para el dengue.
- ✓ Si existe circulación viral de dos o más serotipos en zonas endémicas, los humanos previamente infectados son susceptibles de enfermar dengue severo.
- ✓ Las condiciones de clima: temperatura, lluvia y humedad; que favorecen el ciclo biológico de reproducción del vector. Sobre todo si se acompaña de la gran producción de criaderos en los hogares y lotes baldíos.
- ✓ En las zonas endémicas la población susceptible se mantiene por los niños a

medida que crecen y por la población inmigrante de otras zonas exentas del problema.

- ✓ La persona infectada que se encuentre en el periodo de viremia (primeros cinco días de iniciado los síntomas); es un potencial diseminador del virus si es trasladado a diferentes comunidades infectadas del vector transmisor.
- ✓ Los lugares con gran concentración de población como: escuelas, hospitales, cuarteles; favorecen la transmisión.
- ✓ La introducción del virus del dengue por vía aérea entre países o continentes; puede ocurrir a través de pasajeros infectados que cursan el periodo de incubación.
- ✓ El incremento de casos de dengue en zonas endémicas esta en directa relación con las épocas de lluvia, en los climas tropicales.

DENGUE ES UNA SOLA ENFERMEDAD

La infección por dengue puede ser clínicamente inaparente o puede causar una enfermedad de variada intensidad. Incluye desde formas febriles con dolores corporales asociado a mayor o menor afectación del organismo; hasta cuadros graves de choque y grandes hemorragias.

Hasta ahora se ha aceptado que la diferencia principal entre el dengue clásico o fiebre del dengue (FD) y la fiebre hemorrágica dengue (FHD) no son precisamente los sangrados, sino la extravasación de plasma, en particular cuando tiene expresión y repercusión clínica expresada en aumento significativo del hematocrito y por colección de líquido en cavidades serosas, tales como derrame pleural, ascitis y derrame pericárdico.

El espectro clínico del dengue tan variado nos explica la diversidad de cuadros clínicos que podemos encontrar en una misma familia o población durante un brote epidémico; pues algunos pacientes (quizás la mayoría) estarán sólo ligeramente afectados y – erróneamente – ni siquiera buscarán atención en los servicios médicos; otros tendrán síntomas escasos oligosintomáticos) y otros estarán muy afectados, con gran postración y quizás con una evolución desfavorable, deterioro clínico y muerte; a veces en pocas horas.

Cada uno de los cuatro virus del dengue puede producir cualquier cuadro clínico del referido espectro.

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

El dengue es una enfermedad muy dinámica, a pesar de ser de corta duración (no más de una semana en casi el 90% de las veces). Su expresión puede modificarse con el paso de los días y puede también agravarse de manera súbita; por lo cual el enfermo necesita que el médico realice seguimiento, preferentemente en forma diaria.

CUADRO CLINICO

Generalmente la primera manifestación clínica es la fiebre de intensidad variable, aunque puede ser antecedida por diversos pródromos. La fiebre se asocia a cefalea y vómitos, así como dolores en el cuerpo que es el cuadro de "dengue clásico" mejor llamada fiebre del dengue (FD). En los niños, es frecuente que la fiebre sea la única manifestación clínica o que la fiebre este asociada a síntomas digestivos bastante inespecíficos. La fiebre

puede durar de 2 a 7 días y asociarse a trastornos del gusto bastante característicos. Puede haber enrojecimiento de la faringe aunque otros síntomas y signos del aparato respiratorio no son frecuentes ni importantes. Puede existir dolor abdominal discreto y diarreas, este último más frecuente en los pacientes menores de dos años y en los adultos.

Secuencia de los signos clínicos en el diagnóstico de las formas clínicas del dengue

Identificar la *secuencia* de las manifestaciones clínicas y de laboratorio es muy importante para diferenciar el dengue de otra enfermedad que pudiera tener semejantes alteraciones pero en distinto orden de presentación (leptospirosis, meningococemia, influenza, sepsis, abdomen agudo y otras) y, además, constituye la única posibilidad de detectar precozmente cual es el paciente de dengue que puede evolucionar o está ya evolucionando hacia la forma clínica grave de dengue hemorrágico y choque por dengue. En los primeros días aparece exantema en un porcentaje variable de los pacientes; no se ha demostrado que el exantema sea un factor de pronóstico.

Las manifestaciones referidas predominan al menos durante las primeras 48 horas de enfermedad y pueden extenderse durante algunos días más en la que pudiéramos considerar como la ***ETAPA FEBRIL*** de la enfermedad, durante la cual *no es posible conocer si el paciente va a evolucionar a la curación espontánea o si es apenas el comienzo de un dengue grave, con choque y grandes sangrados*.

Entre el 3º y 6º día para los niños, y entre el 4º y 6º día para los adultos (como período más frecuente pero no exclusivo de los enfermos que evolucionan al dengue grave), la fiebre desciende, el dolor abdominal se hace intenso y mantenido, se constata derrame pleural o ascitis, los vómitos aumentan en frecuencia y comienza la ***ETAPA CRÌTICA*** de la enfermedad, por cuanto es el momento de mayor frecuencia de instalación del choque. También en esta etapa se hace evidente la hepatomegalia. La presencia de signos de alarma es muy característico del tránsito a esta etapa y anuncian complicaciones tales como el choque.

El hematocrito comienza siendo normal y va ascendiendo a la vez que los estudios

radiológicos de tórax o la ultrasonografía abdominal muestran ascitis o derrame pleural derecho o bilateral. La máxima elevación del hematocrito coincide con el choque. *El recuento plaquetario muestra un descenso progresivo hasta llegar a las cifras más bajas durante el día del choque para después ascender rápidamente y normalizarse en pocos días.* El choque se presenta con una frecuencia 4 ó 5 veces mayor en el momento de la caída de la fiebre o en las primeras 24 horas de la desaparición de ésta; que durante la etapa febril.

Existen *signos de alarma* que anuncian la inminencia del choque, tales como el dolor abdominal intenso y continuo, los vómitos frecuentes, la somnolencia y/o irritabilidad, así como la caída brusca de la temperatura que conduce a hipotermia a veces asociada a lipotimia. Estos signos identifican precozmente la existencia de una pérdida de líquidos hacia el espacio extravascular que por tener un volumen exagerado y producirse de manera súbita el paciente difícilmente podrá compensar o no podrá compensar por sí solo. Por tanto, los signos de alarma indican el momento en el cual el paciente

puede ser salvado si recibe tratamiento con soluciones hidroelectrolíticas en cantidades suficientes para reponer las pérdidas producidas por la extravasación de plasma, a veces agravada por pérdidas al exterior (sudoración, vómitos, diarreas).

No tienen que estar presente, de inicio, todos los signos clínicos de choque.

Basta constatar el estrechamiento de la presión arterial (P.A.) diferencial o presión del pulso (diferencia de 20 mm Hg o menos entre la P.A. máxima o sistólica y la mínima o diastólica), la cual generalmente ha sido precedida por signos de inestabilidad hemodinámica (taquicardia, frialdad, llenado capilar enlentecido, entre otros). Por tanto, no es necesario esperar la hipotensión para diagnosticar choque.

Los signos de choque la mayoría de las veces tienen duración de algunas horas.

Cuando el choque se hace prolongado o recurrente, o sea, se prolonga más de 12 ó 24 horas y excepcionalmente más de 48 horas, se aprecian en el pulmón imágenes radiológicas de edema intersticial a veces semejando lesiones neumónicas.

Más adelante puede instalarse un síndrome de dificultad respiratoria por edema pulmonar no cardiogénico, con deterioro del pronóstico.

Después de la etapa crítica, el enfermo pasa un tiempo variable en la ***ETAPA DE RECUPERACIÓN*** que también requiere de la atención médica pues durante este período es que el paciente debe eliminar fisiológicamente el exceso de líquidos que se había extravasado hasta normalizar todas sus funciones vitales; en el niño y el adulto sano esta diuresis aumentada es bien tolerada, pero hay que vigilar especialmente a cardiópatas, nefrópatas o personas ancianas. Debe vigilarse también una posible coinfección bacteriana, casi siempre pulmonar, así como la aparición del llamado exantema tardío (10 días o más). Algunos pacientes adultos se mantienen muchos días con astenia y algunos refieren bradipsiquia (síntoma neurológico caracterizado por favorecer la lentitud psíquica, mental o del pensamiento) durante semanas.

Complicaciones y formas graves e inusuales del dengue

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

En los enfermos con dengue es frecuente que exista alguna afectación hepática, generalmente recuperable. También puede existir alguna afectación miocárdica particularmente en adultos, con poca expresión electrocardiográfica.

Con menor frecuencia ocurre la afectación renal y neurológica. No obstante, algunos enfermos con dengue pueden manifestar especial afectación de un órgano o sistema por lo que se les han llamado “formas clínicas de dengue a

predominio visceral", en ocasiones asociadas a extrema gravedad y muerte. Por su relativa poca frecuencia también se les ha llamado "formas atípicas de dengue", a veces asociadas a una determinada predisposición individual u otra enfermedad previa o coexistente (infecciosa o no infecciosa). Durante una epidemia es posible que se presente alguno de estos casos: hepatitis o hepatopatía, que conduce a fallo hepático agudo (Shah, 2008); encefalitis o encefalopatía, expresada frecuentemente en afectación de la conciencia (coma), a veces también con convulsiones; miocarditis o miocardiopatía, manifestada en hipocontractilidad miocárdica con disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo y posible fallo cardíaco; así como nefritis o nefropatía que puede ser causa de fallo renal agudo o puede afectar selectivamente a la función de reabsorción propia del túbulo renal distal y de esa manera contribuir al aumento de líquido del espacio extravascular.

LABORATORIO CLINICO Y DE IMÁGENES

Es probable que el médico que atiende un paciente con dengue indique un recuento leucocitario en busca de la frecuente leucopenia, la cual puede ser intensa hasta mostrar menos de 1.000 leucocitos x mm3. La fórmula diferencial hará evidente la neutropenia propia de la fase inicial de la enfermedad, algunas células en banda y linfocitos atípicos. El hematocrito y el recuento plaquetario serán los exámenes de laboratorio clínico *indispensables* en el paciente que se sospeche pueda evolucionar hacia el dengue grave, con extravasación de líquidos, choque y hemorragias, aunque su realización no es estrictamente necesaria durante el seguimiento del caso febril sospechoso de dengue si no hay sangrados espontáneos o al menos tenga una prueba del lazo o torniquete positiva. Los enfermos que requieren hematocritos y recuentos plaquetarios, generalmente los necesitan seriados durante varios días, de acuerdo a la gravedad del cuadro. No obstante, el recuento leucocitario > 6000 células/mm3 ha sido factor asociado a la progresión del enfermo al Síndrome de Choque por Dengue (SCD), al menos en adultos

En Río de Janeiro, en el año 2002, los resultados de laboratorio demostraron la importancia de la leucocitosis y la hemoconcentración como indicadores pronósticos por la frecuencia de estas alteraciones en los enfermos que luego fallecieron, así como las elevaciones en las transaminasas (TGO/TGP), principalmente de TGO.

El estudio del paciente debe completarse de acuerdo a: las posibilidades del lugar y el tipo de atención que esté recibiendo, sea ambulatoria o con hospitalización; en este segundo caso puede incluir la realización de coagulograma completo, eritrosedimentación, proteínas totales, ionograma, gasometría, urea, creatinina, transaminasas u otras enzimas en sangre que expresen citólisis hepática, así como medulograma, si fuera necesario.

Para el diagnóstico diferencial el médico en determinados casos puede requerir del hemocultivo, la gota gruesa, estudio del líquido cefalorraquídeo (citoquímico y bacteriológico) y otras pruebas más específicas.

Los estudios radiológicos de tórax y la ecografía abdominal son muy útiles en el dengue,

así como el electrocardiograma y el ecocardiograma si se considera una posible afectación miocárdica. Con este último se puede identificar un derrame pericárdico, pero también algo más importante: una contractilidad miocárdica disminuida que sea expresión de miocarditis por dengue.

El estudio radiológico de tórax (vistas anteroposterior y lateral) permite conocer la presencia de derrame pleural, así como cardiomegalia u otra alteración torácica.

En la última década, la utilización de estudios ecográficos ha permitido la identificación temprana de ascitis, derrame pleural y pericárdico, así como el engrosamiento de la pared de la vesícula biliar por edema, los cuales son signos de extravasación de líquidos, así como el diagnóstico de acúmulos de líquido en las áreas perirenales, que han sido asociadas al choque por dengue y que no tienen otra explicación que la propia fuga capilar, en esta ocasión hacia el espacio retroperitoneal (Setiawan et al., 1998; Venkata et al., 2005).

¿COMO SE CONFIRMA LA INFECCION POR DENGUE?

Se dispone de la posibilidad del cultivo y aislamiento de virus dengue a partir de la sangre de los pacientes durante la etapa febril.

Este método sigue siendo la regla de oro pero resulta costoso y trabajoso, por lo cual no es aplicable a la mayoría de los pacientes.

Tampoco abundan los laboratorios de virología con capacidad de cultivo y aislamiento.

Más factible resulta la aplicación de técnicas de biología molecular para la detección del genoma viral. Se utiliza la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para identificar el serotipo viral y también la carga viral, en este caso utilizando el llamado PCR en tiempo real.

Las técnicas de diagnóstico serológico son principalmente las más utilizadas internacionalmente, particularmente aquéllas para determinar la inmunoglobulina M específica de dengue (IgM) y la inmunoglobulina G (IgG) mediante ELISA u otros métodos. El estudio serológico para IgM no debe indicarse antes del 5to. día o preferentemente a partir del 6to. día.

No constituye, por tanto, una ayuda al médico tratante para decidir conductas, pues el paciente puede agravarse a partir del 3to. ó 4to. día. No obstante, es importante indicar estos estudios serológicos, pues *el resultado de laboratorio completa la triada de diagnóstico junto con la clínica y la epidemiología*. Las pruebas de laboratorio para identificar antígenos virales, en particular para identificar alguna de las proteínas no estructurales del virus dengue ya existen (determinación de antígenos NS1) y están en proceso de validación e introducción en la práctica. Son especialmente útiles en los primeros cuatro días de la etapa febril de la enfermedad.

Criterios de laboratorio para la confirmación del diagnóstico (WHO,1997)

Los criterios de laboratorio para el diagnóstico son los siguientes (debe estar presente por lo menos uno de ellos):

- Aislamiento del virus del dengue del suero, el plasma, los leucocitos o las muestras de autopsia.
- Comprobación de un aumento al cuádruplo de los títulos recíprocos de

anticuerpos IgG o IgM contra uno o varios antígenos del virus del dengue en muestras séricas pareadas.

- Demostración del antígeno del virus del dengue en tejidos de autopsia mediante pruebas de inmunoquímica o inmunofluorescencia o en muestras séricas mediante técnicas de inmunoensayo.
- Detección de secuencias genómicas víricas en el tejido de la autopsia, el suero o las muestras de líquido cefalorraquídeo por reacción en cadena de la polimerasa (PCR).

Aunque no se considera diagnóstico de confirmación, la elevación de IgM específica de dengue, a partir del 6to día de la enfermedad, contribuye al diagnóstico del caso clínico y a la vigilancia epidemiológica.

El momento y las condiciones en que se realiza la colecta, manipulación y transporte de la muestra, determinan la validez de los resultados de las pruebas de laboratorio, por lo que la persona encargada de realizar este trabajo debe garantizar

que todo el proceso se realice en buenas condiciones, hasta la llegada de las muestras al laboratorio junto a su documentación (ficha epidemiológica).

Ésta debe incluir: datos personales del paciente, datos clínicos con fecha de inicio de síntomas, datos epidemiológicos, fecha de toma de muestras, etc.

Todos los datos incluidos en la ficha epidemiológica de investigación de casos serán indispensables para que el laboratorio pueda definir las pruebas que se deben realizar e interpretar los resultados en forma correcta.

Pruebas de diagnóstico de laboratorio:

El diagnóstico de la infección por el virus del dengue, se realiza detectando el virus, los ácidos nucleicos o los anticuerpos. Existen diferentes pruebas de diagnóstico; sin embargo, cada una de ellas será útil bajo determinadas condiciones.

En el siguiente cuadro se indica cuáles son estas pruebas y los componentes a ser detectados:

Tipos de pruebas y componentes a detectar

Pruebas	Detección de:
• ELISA • Inhibición hemaglutinación • Pruebas neutralización por reducción de placas • Pruebas Inmunocromatográficas o tests rápidos	Anticuerpos(IgG y/o Ig M)
• Aislamiento viral (en cultivo celular, inoculación en mosquitos, inoculación en ratones lactantes)	Virus del dengue
• Inmunohistoquímica	Virus del dengue
• Reacción en cadena de la polimerasa (PCR)	Ácidos nucleicos del virus

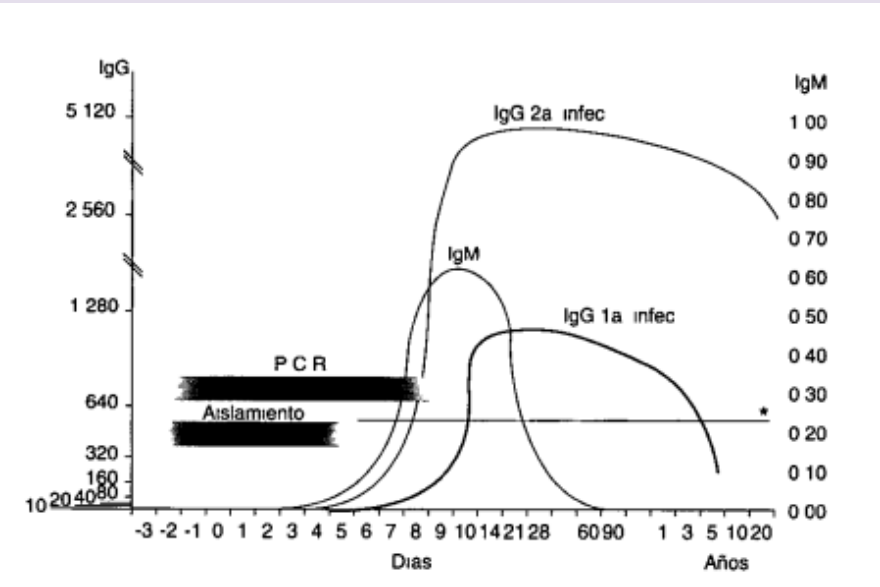
Clasificación de casos según resultados de laboratorio	
Probable	Título de anticuerpos ≥ 1:1280 Anticuerpos IgM e IgG POSITIVOS
Confirmado	Seroconversión* o cuadruplicación** de título de anticuerpos. Aislamiento viral (+) PCR (+)
Notificable	Todo caso probable y confirmado

***** Cuando es “negativo” en la muestra aguda y “positivo” en la muestra convaleciente para anticuerpos anti-dengue (IgM ó IgG).

****** Cuando es “positivo” en las muestras aguda y convaleciente; pero se observa una cuadruplicación de título de anticuerpos entre la aguda y la convaleciente.

Notas:

- Una sola prueba reactiva de IgM tomada después del sexto día no necesariamente confirma infección activa por dengue, ya que puede tratarse de una infección adquirida tres meses atrás o más.
- Una seroconversión a IgM confirma la infección activa por dengue.
- Pruebas serológicas (ELISA, Inhibición de la hemaglutinación).
- Aislamiento viral.
- Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR convencional y Tiempo Real).
- Pruebas de Neutralización por reducción de placas (solamente utilizadas para investigar casos especiales).



CLASIFICACION DEL DENGUE

Durante tres décadas, la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha reconocido y recomendado la clasificación del dengue en: fiebre del dengue (FD) y fiebre hemorrágica dengue (FHD) con o sin síndrome de choque por dengue (SCD).

Para considerar que un enfermo es un caso de FD (o dengue clásico), el enfermo debe presentar fiebre y dos síntomas de los siguientes: cefalea, dolor retro-ocular, dolores a nivel óseo y mioarticulares, exantema, leucopenia y algún sangrado (WHO, 1997).

La fiebre hemorrágica del dengue requiere la presencia de los cuatro criterios siguientes:

1) Fiebre (o haber presentado fiebre en la semana),
2) Algún sangrado espontáneo casi siempre petequias u otro, o por lo menos tener positiva la prueba del lazo, 3) Trombocitopenia menor de 100.000 por mm3, y 4) Extravasación de plasma, evidenciada por elevación del 20% del hematocrito, o por la disminución del 20% del hematocrito después de la etapa crítica, o por la demostración de derrame pleural, ascitis o derrame pericárdico

mediante estudios de imágenes, casi siempre ecográficos.

En los últimos años se han publicado artículos que cuestionan la utilidad de esta clasificación, por considerarla rígida, demasiado dependiente de resultados de laboratorio y no inclusiva de enfermos con dengue con otras formas de gravedad, tales como la afectación particular del Sistema Nervioso Central (encefalitis), del corazón (miocarditis) o del hígado (hepatitis grave). Tampoco era útil para el manejo clínico de los enfermos. Por tal razón, el TDR/OMS (Programa de Adiestramiento e Investigación en Enfermedades Transmisibles de la Organización Mundial de la Salud) auspició un estudio internacional, llamado DENCO (Dengue Control), uno de cuyos componentes era la clínica y su objetivo principal era obtener información de un número elevado de enfermos con dengue confirmado, y encontrar una forma mejor de clasificarlos, así como identificar cuáles serían los signos de alarma que fueran útiles para mejorar el protocolo de manejo de casos de dengue.

Se obtuvo información clínica de casi 2.000 enfermos con dengue confirmado, procedentes de siete países de dos continentes. El estudio concluyó que de 18 a 40% de los casos no podían ser clasificados mediante la actual Clasificación de la OMS, y más de 15% de casos con choque tampoco podían ser clasificados como casos graves de dengue, porque no cumplían con alguno de los criterios para ser considerado caso de FHD/SCD.

El estudio también tuvo otro resultado consistente en la propuesta de una ***clasificación binaria*** de la enfermedad en:

1) **DENGUE**: con o sin síntomas de alarma.

2) **DENGUE SEVERO**, siendo los criterios para este último los siguientes:

1) Extravasación severa de plasma , expresada en Choque hipovolémico, y/o por dificultad respiratoria debida al exceso de líquidos acumulado en el pulmón. 2) Hemorragias severas, según criterio del médico tratante 3) La afectación de órganos: hepatitis severa por dengue (transaminasas superiores a 1000 unidades),

encefalitis por dengue o la afectación grave de otros órganos, como la miocarditis por dengue.

Estos criterios de severidad tuvieron 95% de sensibilidad y 97% de especificidad.

TRATAMIENTO DE ENFERMOS CON DENGUE

Es incorrecto decir que el dengue y dengue severo no tienen tratamiento. La carencia de una droga antiviral u otro medicamento específico puede ser sustituida exitosamente por la aplicación de un conjunto de *conocimientos* que permite la *clasificación de los pacientes* según sus síntomas y etapa de la enfermedad, así como el *reconocimiento precoz de los signos de alarma* que anuncian la inminencia del choque y permite al médico "ir por delante" de las complicaciones y *decidir las conductas terapéuticas más adecuadas.*

Todo paciente febril debe ser interrogado con pensamiento clínico y epidemiológico, y precisar la duración de los síntomas, a partir del primer día con fiebre; además, debe hacérsele un examen físico, para diagnosticar otras causas de fiebre que también ocurren durante las epidemias de dengue. Son tres

las preguntas que un médico debe hacerse frente a un paciente sospechoso de dengue:

A) ¿tiene dengue?

B) ¿tiene alguna morbilidad asociada o signos de alarma?

C) ¿está en choque?

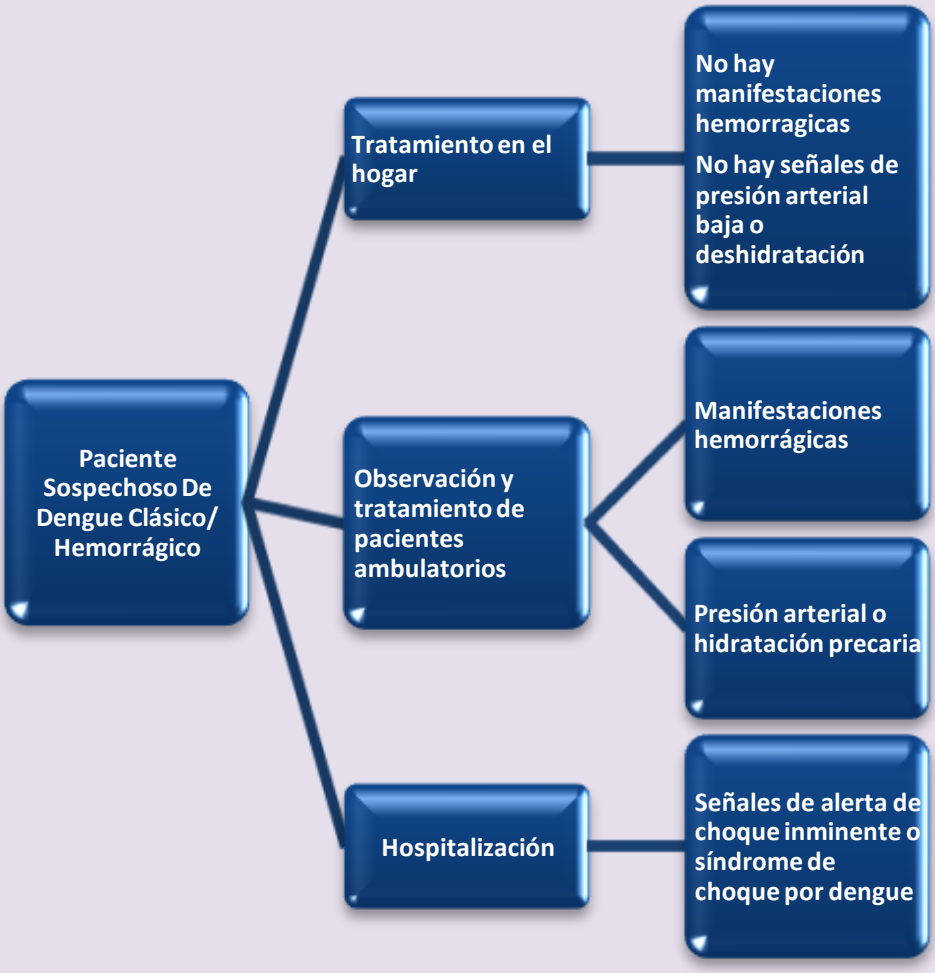
Las respuestas a esas preguntas permiten clasificar al paciente en uno de tres grupos:

Grupo A: enviarlo a casa con orientaciones y tratamiento ambulatorio.

Grupo B: hospitalización para una estrecha observación y tratamiento médico.

Grupo C: tratamiento intensivo urgente.

Tres normas para pacientes ambulatorios:



Las tres normas para pacientes ambulatorios son:

- ✓ Si el paciente no tiene manifestaciones hemorrágicas y está bien hidratado, puede regresar a su casa con instrucciones de realizar una visita de seguimiento.
- ✓ Si hay manifestaciones hemorrágicas o el estado de hidratación es dudoso, el paciente debe permanecer bajo observación, ya sea en un centro de observación para pacientes ambulatorios o en el hospital.
- ✓ Si hay señales de alerta presentes, incluso sin evidencia de choque, o si está presente el síndrome de choque por dengue, se debe hospitalizar al paciente.

Barreras contra mosquitos

- Sólo son necesarias hasta que baje la fiebre, para evitar que los mosquitos *Aedes aegypti* piquen a los pacientes y adquieran el virus
- Mantener al paciente en una habitación con tela metálica o bajo un mosquitero.

- Sólo se necesitan las barreras contra mosquitos hasta que disminuya la fiebre, para evitar que los mosquitos que pican durante el día piquen a pacientes virémicos y queden infectados. Los pacientes febriles se pueden proteger de estos mosquitos estando en una habitación con tela metálica, protegiéndolos con mosquiteros o rociando su habitación con un adulticida derribante o insecticida residual. Obviamente, estas medidas sólo son necesarias en localidades donde haya *Aedes aegypti*.

Tratamiento de la fiebre de dengue

- Continuar la vigilancia después de la defervescencia.
- En caso de dudas, suministrar líquidos por vía intravenosa, guiándose por las series de hematócritos, la presión sanguínea y el volumen de orina excretada .

- El volumen de líquido necesario es similar al del tratamiento de la diarrea con una deshidratación isotónica leve o moderada (déficit del 5 al 8%).

Con frecuencia, los pacientes desarrollan el dengue hemorrágico después de que desaparece su fiebre. Por esta razón, los proveedores de servicios médicos deben continuar la vigilancia de los signos vitales y del estado de hidratación durante 24 a 48 horas después de la defervescencia, prestando atención a cualquier señal de DH. En caso de dudas, se deben suministrar líquidos por vía intravenosa, guiándose por las series de hematócritos, presión sanguínea y volumen de orina excretada. El volumen de líquido necesario es similar al tratamiento de la diarrea con una deshidratación isotónica leve o moderada (déficit del 5 al 8%).

Reemplazo de líquido para una deshidratación moderada

peso en lbs	ml/lb/día	peso en kgs	ml/kg/día
<15	100	<7	220
16-25	75	7-11	165
26-40	60	12-18	132
41-88	40	19-40	88

Fuente:
Adaptado de Guidelines for Treatment of Dengue Fever/Dengue Haemorrhagic Fever in Small Hospitals, WHO, 1999.

La selección y el volumen de fluidos dependen del peso del paciente y del grado de pérdida de plasma, tal como se refleja por el grado de hemoconcentración.

- Este cuadro ofrece sólo una idea aproximada. Estos niveles de fluido se calculan para una deshidratación moderada de un déficit de aproximadamente el 6% e incluyen los requisitos de mantenimiento.
- Por ejemplo, un niño de 10 kilogramos requeriría 10 veces 165 (es decir, 1650 mililitros) de fluido por día para compensar por el déficit de volumen y para suministrar los requisitos de mantenimiento para ese día.
- En niños más grandes que pesan más de 40 kilogramos, el volumen necesario se debe calcular de otra manera, y debe ser del doble de los requisitos recomendados de mantenimiento. La próxima diapositiva describe cómo calcular los requisitos para pacientes que pesan más de 40 kilogramos.

Rehidratación de pacientes de más de 40 kg

- El volumen necesario para la rehidratación es el doble del requisito recomendado de mantenimiento
- Fórmula para calcular el volumen de mantenimiento:
  1500 + 20 x (peso en kg 20)
- Por ejemplo, el volumen de mantenimiento para un paciente de 55 kg es: 1500 + 20 x (55-20) = 2200 ml
- Para este paciente, el volumen de rehidratación sería 2 x 2200, o 4400 ml.

Fuente:

Organización Panamericana de la Salud: Dengue y Dengue Hemorrágico: Guías para su Prevención y Control. OPS: Washington, D.C., 1994: 74.

Nuevamente, para pacientes que pesan más de 40 kilogramos, el volumen necesario para la rehidratación es del doble del requisito recomendado de mantenimiento, que se calcula usando la fórmula incluida en la diapositiva: 1500, más 20 por (el peso del paciente menos 20). Si, por ejemplo, su paciente pesa 55 kilogramos, el volumen de mantenimiento es: 1500, más 20 por (55 menos 20), o 1500 más 700, que es 2200 mililitros. Dado que el volumen de rehidratación es del doble del volumen de mantenimiento, el volumen de rehidratación requerido para este paciente sería de 2 veces 2200, o sea 4400 mililitros.

Tratamiento de la fiebre de dengue

- Evitar procedimientos invasivos cuando sea posible.
- No se sabe la eficacia del uso de esteroides, inmunoglobulina intravenosa o transfusiones de plaquetas para reducir la duración o disminuir la severidad de la trombocitopenia.
- Los pacientes en estado de choque necesitan tratamiento en una unidad de terapia intensiva.

Se deben evitar los procedimientos invasivos cada vez que esto sea posible. No hay datos en la literatura publicada que indiquen que el uso de esteroides, inmunoglobulina intravenosa o transfusiones de plaquetas reduzcan la duración o disminuyan la severidad de la trombocitopenia. La eficacia de estos métodos no ha sido comprobada (ni refutada). Los pacientes en estado de choque necesitan tratamiento en una unidad de terapia intensiva, con vigilancia minuto a minuto.

Indicaciones para el alta del hospital

- Ausencia de fiebre durante 24 horas (sin terapia antifebril) y retorno del apetito.
- Mejora visible del cuadro clínico.
- Hematócrito estable.
- 3 días después de la recuperación del choque.
- Plaquetas $\geq$ 50.000/mm^3.
- Sin trastornos respiratorios como consecuencia de efusiones pleurales/ascitis.

Fuente:
Organización Panamericana de la Salud: Dengue y Dengue Hemorrágico en las Américas: Guías para su Prevención y Control. PAHO: Washington, D.C., 1994: 76.

Deben estar presentes todos los indicadores siguientes para el alta del hospital:

- Ausencia de fiebre durante 24 horas (sin terapia antifebril) y el retorno del apetito.
- Mejora visible del cuadro clínico
- Hematócrito estable.
- Tres días desde el momento de recuperación del choque.
- Conteo de plaquetas mayor que 50.000 por milímetro cúbico; y Si bien aún pueden estar presentes las efusiones pleurales y/o ascitis, no debe existir ningún tipo de trastorno respiratorio como consecuencia de ellas.

Ideas erróneas sobre el dengue hemorrágico

- Dengue + sangrado = DH
  - Se deben cumplir los 4 criterios de la OMS, permeabilidad capilar

- El DH mata sólo por hemorragia
  - El paciente muere como resultado del choque.
- Un tratamiento inadecuado convierte al dengue en DH.
  - Un dengue tratado de manera inadecuada puede ser más grave, pero el DH es una condición independiente y distinta, que incluso los pacientes bien tratados pueden desarrollar.
- Prueba de torniquete positiva = DH
  - La prueba de torniquete es un indicador no específico de la fragilidad capilar.

Hay algunas ideas falsas difundidas sobre el DH que se deben mencionar:

- Una idea falsa de gran difusión es que el dengue más sangrado equivale al dengue hemorrágico. La verdad es que existen cuatro criterios establecidos para definir el DH, y la diferencia crítica entre

la fiebre de dengue y el DH no es el sangrado, sino el incremento de permeabilidad vascular que ocurre en el DH—esto es lo que causa el choque y la muerte.

- Otra idea falsa es que el DH mata sólo por hemorragia. Si bien estos pacientes pueden sufrir de hemorragia grave, el hecho más común es que el paciente entra en un estado de choque irreversible debido a una excesiva permeabilidad vascular, y es este choque el que causa la muerte.
- Una tercera idea falsa es que los pacientes con dengue que no reciban un tratamiento adecuado desarrollarán el DH. Es cierto que si no se trata el dengue correctamente, es probable que el paciente desarrolle una enfermedad más grave. Sin embargo, el dengue y el DH son condiciones independientes y distintas: si bien son causados por el mismo virus y presentan los mismos

síntomas durante los primeros días de la enfermedad, el DH no es solamente un empeoramiento de la fiebre de dengue. Incluso un paciente que recibe la mejor atención posible puede desarrollar el DH.

- Otra idea falsa es que un resultado positivo de la prueba de torniquete equivale a un diagnóstico de DH. Una vez más, deben estar presentes los cuatro criterios para un diagnóstico de DH; la prueba de torniquete es un indicador no específico de la fragilidad capilar.

Más ideas erróneas sobre el dengue hemorrágico:

- El DH es una enfermedad pediátrica
    - Todos los grupos de edad pueden sufrir de ella en las Américas
- El DH es un problema de las familias de bajos recursos económicos
    - Todos los grupos socioeconómicos están afectados

- Los turistas seguramente sufrirán del DH con una segunda infección
    - Los turistas tienen bajo riesgo de contraer DH
- Otra idea falsa difundida es que el dengue hemorrágico es una enfermedad pediátrica. Muchos libros de texto sobre el dengue se basan principalmente en la experiencia en el sudeste asiático donde esto es cierto, pero en las Américas, la enfermedad afecta a todas las edades. De modo similar, puede ocurrir en todos los grupos de edades de los viajeros.
- Existe una idea falsa que el DH es un problema de las familias de bajos recursos económicos. La verdad es que todos los grupos socioeconómicos son afectados por la enfermedad.

- Una última idea falsa es que los turistas seguramente sufrirán de DH con una segunda infección. La verdad es que los turistas, incluso aquellos que han tenido dengue antes, tienen bajo riesgo de contraer DH.

Muchas de estas recomendaciones de tratamiento se basan en las pautas de la Organización Panamericana de la Salud, "Dengue and Dengue Hemorrhagic Fever in the Americas: Guidelines for Prevention and Control" (Dengue y dengue hemorrágico en las Américas: Pautas para la prevención y el control), publicadas en 1994.

Pacientes que requieren tratamiento de emergencia y cuidados intensivos porque tienen dengue severo

El plan de acción consiste en el tratamiento del choque mediante resucitación con aporte por vía I.V. de soluciones cristaloides a 20 ml/kg en 15 a 30 min. Reevaluar la condición del paciente (signos vitales, tiempo de llenado capilar, hematocrito, diuresis, entre otros) y decidir, dependiendo de la situación clínica, la reducción

progresiva de la cantidad de líquidos, si es que el paciente evidencia mejoría; mantener cristaloides a 10 ml/Kg por una hora y reducir gradualmente.

Repetir un segundo bolo de cristaloides si los signos vitales continúan aún inestables y si el hematocrito se ha elevado, lo cual sugiere que el choque persiste. La cantidad de solución cristaloide ahora transfundida debe ser de 20 ml/ g en 30 a 60 min. Si se obtiene mejoría en el estado del paciente, reducir la cantidad de líquidos progresivamente. De lo contrario, considerar la posibilidad de utilizar una dosis de coloide de 10 a 20 ml/kg en 30 a 60 min. Si el hematocrito desciende y el paciente mantiene el estado de choque, pensar en que se ha producido una hemorragia, casi siempre digestiva, e indicar transfusión de glóbulos rojos en abundante cantidad.

Para aliviar los dolores del cuerpo y bajar la fiebre, puede indicarse paracetamol (nunca más de 4 g por día para los adultos y a la dosis de 10-15 mg/ Kg de peso en niños), así como aplicar medios físicos como ser paños húmedos en la piel o duchas de agua tibia, hasta hacer descender la fiebre. No dar aspirina, ni antiinflamatorios no esteroideos.

Debe educarse al paciente y a su familia respecto a los signos de alarma, particularmente en el momento de la caída de la fiebre; los cuales deben ser vigilados, para acudir urgentemente a un servicio de salud. Los mencionados signos de alarma son: dolor abdominal intenso y continuo, vómitos frecuentes, somnolencia o irritabilidad así como el sangrado de mucosas, incluido el sangrado excesivo durante la menstruación.

HEMOCOMPONENTES

En hemorragias severas se puede considerar el uso de hemocomponentes; teniendo en cuenta que su uso debe estar estrictamente justificado y que existen pocas evidencias sobre la utilidad de la transfusión de concentrado de plaquetas y plasma fresco congelado.

Son usados en la práctica clínica y pueden exacerbar la sobrecarga de fluidos.

En el momento de su uso se debe considerar:

A) Corregir primero los factores de coagulación (tiempo de protrombina, tiempo parcial de tromboplastina activada y fibrinógeno); según las siguientes pautas:

- Alteraciones en el tiempo de protrombina y/o tiempo parcial de tromboplastina activada: transfusión de plasma fresco congelado a razón de 10/ml/Kg/h, luego continuar con 20ml/Kg/24 h; hasta la corrección de los valores laboratoriales.
- Hipofibrinogenemia (menor a 100): transfusión de crioprecipitados 1U/10Kg de peso.
- B) Si continúa el sangrado severo a pesar de haber corregido los factores de coagulación: Acompañado de trombocitopenia más tiempo de sangría alterado:
- transfusión de concentrado de plaquetas 1U/10 Kg de peso.

C) Sangrado severo asociado a descenso del hematocrito:

- Indicativo de transfusión de paquete globular; la dosis se decidirá de acuerdo a cada caso en particular.
- Los pacientes con choque por dengue deben ser monitoreados

frecuentemente hasta que el periodo de peligro haya pasado. Debe mantenerse un cuidadoso balance de todos los líquidos que recibe y pierde. Los pacientes con dengue severo deben ser atendidos en un lugar donde reciban cuidados intensivos.

ACCIONES INMEDIATAS POR NIVELES DE ATENCIÓN

PRIMER NIVEL DE ATENCIÓN

Los establecimientos de salud de primer nivel de atención son responsables de la atención de la persona, familia y comunidad, desarrollando las siguientes actividades:

- Promocionar los servicios de diagnóstico y tratamiento del dengue.
- Llenar la ficha epidemiológica.
- Evaluar los factores de riesgo para su transmisión.
- Realizar prueba torniquete y observar o averiguar sobre manifestaciones hemorrágicas.

- Si la prueba de torniquete es positiva o hay alguna manifestación hemorrágica, tomar muestra para hemoglobina, hematocrito y recuento de plaquetas y procesarla en caso de contar con laboratorio. En caso contrario remitir al paciente al segundo nivel.
- Referir los casos graves y complicados al segundo nivel de atención.
- Recomendar a los pacientes ambulatorios el uso de mosquiteros o repelentes para evitar la transmisión a otras personas.

De un cuadro clínico clásico se puede evolucionar hacia la forma severa, por ello es importante tener presentes los signos clínicos que predicen tal evolución y dar instrucciones al paciente para que consulte nuevamente, ante la presencia de estos signos de alarma:

- Dolor abdominal continúo e intenso.
- Vómitos persistentes.
- Somnolencia o irritabilidad
- Hepatomegalia mayor de 2 cm.
- Sangrados de mucosas

- Derrames serosos en peritoneo, pleura o/y pericardio; detectados clínicamente y/o por ecografía, rayos X de tórax.
- Laboratorio: Incremento brusco del hematocrito asociado a un rápido descenso en el recuento de plaquetas, hipoalbuminemia.

La presencia de ellos indica la necesidad de hospitalización; ya que indican la presencia de choque inminente.

No se debe esperar tener presentes todos los signos de alarma para considerar la hospitalización del paciente.

SEGUNDO Y TERCER NIVEL DE ATENCIÓN

En el segundo y tercer nivel de atención en salud se realiza el manejo de casos sospechosos o probables de dengue severo. El manejo del paciente debe ser hospitalario suponiendo que este nivel de atención pueda disponer de un laboratorio que permita realizar hematocrito, hemoglobina y recuento de plaquetas periódicamente. Debe evaluarse la extravasación de líquido intravascular mediante mediciones periódicas de hematocrito o manifestaciones clínicas o examen de imagenología que muestren derrames serosos.

También debe documentarse la existencia de trombocitopenia (plaquetas menores o iguales a 100.000 x mm3). Para la confirmación de los casos probables de dengue clásico o hemorrágico es necesaria la recolección de una muestra de suero conservada en refrigeración ya sea para detección de anticuerpos o aislamiento viral y el envío inmediato de dicha muestra al laboratorio de referencia.

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

- Notificación inmediata.
- Llenado de la ficha clínico epidemiológica.
- Hospitalización.
- Hacer monitoreo de signos vitales y evolución de hematocrito.
- Dar apoyo para realizar investigación epidemiológica de campo.
- La trombocitopenia y la hemoconcentración son características comunes a todos estos casos.

Es muy importante aislar con mosquitero o utilizar repelente en todos los casos sospechosos y probables de dengue hemorrágico durante los cinco primeros días del cuadro febril. Esta medida es indispensable en los pacientes hospitalizados para prevenir la transmisión intrahospitalaria.

No puede haber mosquitos adultos ni criaderos en el *hospital*, tampoco en un área de 100 metros alrededor.

Bibliografía

1. Abraham S. Benenson. Manual para el control de las enfermedades transmisibles. Publicación Científica número 564, XVI Edición, OPS.
2. Center for Disease Control and Prevention. Case definitions for public health surveillance. MMWR, 1990; 39 (RR-13): 10-11.
3. Connor DH, Chandler FW, Schwartz DA , Manz HJ, Lack EE. Pathology of Infectious Diseases. Viral Hemorragic Fevers. Appleton and Lange. 1997; 347-364.
4. Cuzzubbo A J, Vaughn D W, Nisalak A, et al. Comparison of Pan Bio Dengue Duo Igm and IgG Capture ELISA and Venture Techologies Dengue IgM and IgG Dot Blot. Journal of Clinical Virology, 2000, 16, 135-144
5. Díaz AG, Kourí MG, Guzman L. et al. Cuadro clínico de la fiebre hemorrágica del dengue/Síndrome de choque del dengue en el adulto. Bol. Oficina Sanitaria Panam. 1988;104(6):560-571.
6. Dietz VJ, Nielburg P, Gubler DJ, Gómez I, Diagnosis of measles by clinical case definition in dengue-epidemic-areas: implications for measles surveillance and control. Bull World Health Organ. 1992;70(6): 745-750.
7. Enfermedades Tropicales en México. Diagnóstico, Tratamiento y Distribución Geográfica. Instituto Nacional de Diagnóstico y Referencia Epidemiológica. INDRE, SSA, agosto de 1994.
8. Ewald W.P. Evolution of Infectious Disease. Oxford University Press. 1994.
9. Gómez B, Cabrera L, Arias C. F. “Taller de epidemiología molecular sobre enfermedades virales” Gac Méd Méx 1997; Volumen 133 (Supl. 1): 63-68
10. Gómez Dantés Héctor. Monografía sobre la epidemiología del dengue. SSA: México, 1993.

11. González X. “Alteraciones de la hemostasia en las enfermedades virales”. Rev cubana Hematol Inmunol Hemoter 1999; 15 (1):21-4
12. González-Cortiñas M. “Dengue hemorrágico. Estudio clínico de 200 pacientes”. Rev cubana Med 1999; 38 (1): 13-18
13. Gubler D J. Dengue and Dengue Hemorrhagic Fever. Clinical Microbiology Reviews. 1998, 11(3):480-496
14. Gubler D J. Epidemic dengue/dengue hemorrhagic fever as a public health, social and economic problem in the 21st century. Trends in Microbiology. 2002, 10(2):100-103
15. Gubler D.J, Kuno G. Dengue and Dengue Hemorrhagic Fever. CAB International 1997.
16. Gubler D.J. “Dengue and dengue hemorrhagic fever”. Clinical microbiology reviews, july 1998, p. 480-496.
17. Gubler D.J. Dengue and dengue hemorrhagic fever. Clinical Microbiology Reviews, July 1998. P. 480-496.
18. Guzmán M G, Kouri G, Pelegrino J L. Enfermedades virales emergentes. Rev. Cubana Med. Trop., 2001, 53(1):5-15
19. Halstead S B. , Chapter 2 Epidemiology of dengue and dengue hemorrhagic fever. Dengue and Dengue Hemorrhagic Fever. 1997, 23-40
20. Halstead, S.B., Gómez Dantés H. Dengue; A worlwise problem, A common strategy, Ministery of Health, México, Rockefeller Foundation. México, D.F. 1992.
21. Kleinbaum DG, Kupper LL. Morgenstern H. Epidemiologic research: principles and quantitative methods in observational epidemiology. Belmont, C.A: Lifetime Learnig Publications; 1982.
22. Kurane I, Ennis Francis. “Immunopathogenesis of dengue virus infections”. CAB International 1997. Cap.13, p.273.

23. Martínez-Torres E. “Dengue Hemorrágico en niños”. Instituto Nacional de Salud, Ministerio de Salud. Ed. Colombiana. Habana, Cuba, 1990.
24. Mc. Bride W J, Ohmann H B. Dengue viral infections, pathogenesis and epidemiology. Microbes and Infeccion. 2000, 2:1041-1050
25. Méndez-Galván J.F., Montesano-Castellano R. Manual para la vigilancia epidemiológica del dengue, la fiebre hemorrágica del dengue y los mosquitos vectores. México 1994.
26. Norma Oficial Mexicana NOM-017-SSA2-1994 Para la vigilancia epidemiológica.
27. Norma Oficial Mexicana NOM-032-SSA2-2002,Para la vigilancia, prevención y control de enfermedades transmitidas por vector.
28. Organización Mundial de la Salud. Plan Continental de Ampliación e Intensificación del Combate al Aedes Aegypti. Washington, 1997.
29. Organización Mundial de la Salud. Prevención y Lucha contra el dengue. Informe del Director General, Ginebra, 1993.
30. Organización Panamericana de la Salud, Dengue y dengue hemorrágico en las Américas: guías para su prevención y control. Washington, D.C. OPS, Publicación Científica número 548. 1995.
31. Organización Panamericana de la Salud. Seminario Taller Centroamericano sobre Estrategias para la Prevención y Control del Dengue y Dengue Hemorrágico. Washington, 1995.
32. Ortiz-Quezada F., Méndez-Galván J., Ritchie-Dunham J. Rosado-Muñoz J. Las organizaciones inteligentes en la toma de decisiones en salud: el caso del dengue. Salud Pública de México, Vol. 37, Suplemento 1995.
33. Palmer SR, Soulsby L, Simpson DH. Zoonoses. Oxford Medical Publications. 1998; 37: 401-413.

34. Pérez J G, Clark G G, Gubler D J, et al. Dengue y fiebre hemorrágica del dengue. The Lancet, 1998, 352:971-977
35. Pinheiro F P, Chuit R. Emergence of Dengue Hemorrhagic Fever in the Americas. Infect Med. 1998, 15(4):244-251
36. Programa Nacional de Prevención y Control del Dengue y Dengue Hemorrágico 1997-1998.
37. Rigau-Pérez J. "Manifestaciones clínicas del dengue hemorrágico en Puerto Rico, 1990-1991" Rev Panam Salud Publica/Pan Am J Public Health (6), 1997
38. Rodríguez-Angulo, García-Miss M R, Farfán-Ale J F, Loroño-Pino M A. "Caso de púrpura trombocitopénica autoinmune y dengue" Rev Invest Clin Méx 1997; Volumen 49 (1): 47-49