

Dengue, Dengue hemorrágico

(Dengue, dengue haemorrhagic fever)

Daniel Pizarro

Revisión

ISSN 1409-0090/2009/21/1/8-17
Acta Pediátrica Costarricense, ©2009
Asociación Costarricense de Pediatría

☑ Resumen

El Dengue ó Fiebre por Dengue, es una enfermedad febril producida por uno de los cuatro serotipos del virus Dengue, que pertenecen al grupo de virus transmitidos por artrópodos (Arthropod-Borne-Virus ó Arbovirus). La transmisión se hace por medio de la hembra del mosquito *Aedes aegypti*, que pertenece al género *Flavivirus* de la familia *Flaviridae*. El Dengue es la enfermedad transmitida por vectores más frecuente en todo el mundo.

Desde 1993 en Costa Rica el Dengue es una enfermedad endémica en las costas del océano Pacífico y del mar Caribe. Durante estos años y hasta el 8 de septiembre del 2007 la prevalencia de Dengue Clásico es de 4.087 casos por 100.000 habitantes, de Dengue Hemorrágico 14 casos por 100.000 habitantes para una tasa de letalidad por dengue hemorrágico de 0.02%.

Entre la inoculación del virus por la mosquita *Aedes* y la aparición de los síntomas hay un lapso de 3 á 14 días, en promedio 7 días. Es el período de incubación de la enfermedad.

Existen 4 grupos antigénicos o serotipos de virus del Dengue: DEN-1, DEN-2, DEN- 3 y DEN-4. El DEN-1 tiene sólo 7 biotipos, y el DEN-2, 34 biotipos.

Las hemorragias que se producen en el Dengue son el producto de las lesiones en el endotelio vascular, de la trombocitopenia, de la disfunción de las plaquetas y de la alteración de los factores de coagulación.

La lesión de las "esclusas" de la Zonula Occludens provoca un escape de líquidos del espacio intra-vascular al espacio extra-vascular. La hipovolemia desencadena una serie de respuestas homeostáticas que tienen como fin mantener una mejor perfusión de los órganos más nobles de la economía en detrimento de otros órganos como son la piel y los músculos.

El periodo febril dura de 3 á 7 días, y el día de la defervescencia (día cero) el paciente evolucionará hacia la convalecencia ó hacia el Dengue Hemorrágico. En los primeros días suele aparecer exantema generalizado, con palidez de la piel al hacer presión sobre ella. Las manos y pies se tornan hiperhémicos y en la convalecencia hay descamación de la piel de las extremidades.

La mejor prevención es la destrucción de los criaderos de larvas de *Aedes*. Las vacunas contra Dengue están en proceso de investigación.

Descriptores: dengue, dengue hemorrágico, *Aedes aegypti*, virus del Dengue.

Abreviaturas: DHF, dengue haemorrhagic fever; DSS, dengue fever shock syndrome; AVP, vasopresina; HAD, hormona antidiurética; SRO, sustancias reactivas de oxígeno; PCR, proteína C reactiva; IH, inhibición de la hemaglutinación; DH, dengue hemorrágico.

Correspondencia: Dr. Daniel Pizarro, correo electrónico: dpizarro@amnet.co.cr

“Clinically and therapeutically, DHF/DSS most nearly resembles an acute diarrheal syndrome with the important difference that fluid loss is internal rather than external, which greatly complicates recognition and management” Halstead SB, 1981 ⁴

Esta aseveración del Dr. Scott B. Halstead ha sido de suma utilidad para comprender la fisiopatología de la enfermedad y por lo tanto instituir el tratamiento adecuado del Dengue Hemorrágico.

El Dengue ó Fiebre por Dengue, es una enfermedad febril producida por uno de los cuatro serotipos del virus Dengue, que pertenecen al grupo de virus transmitidos por artrópodos (Arthropod-Borne-Virus ó Arbovirus). La transmisión se hace por medio de la hembra del mosquito *Aedes aegypti*, que pertenece al género *Flavivirus* de la familia *Flaviridae*. El vocablo Dengue se creyó que derivaba del lenguaje africano Swahili, *Ki-denga pepo*, pero Rigau-Pérez¹ encontró documentos que demuestran que su origen es español, y la palabra Dengue significa “afectado, amañerado” y entre nosotros en Costa Rica “pachuco” ó “plástico”, refiriéndose a la forma como se mueve el paciente que sufre fuertes dolores musculares.

Las primeras descripciones del Dengue están en una enciclopedia china publicada durante la dinastía Chin (265 á 420 D.C.), fundadora del imperio de China, publicada también durante la dinastía Tan (610 D.C) y la dinastía Sun (992 D.C). Los chinos llamaron a la enfermedad “Intoxicación por agua”, haciendo referencia a los mosquitos que se criaban en el agua. En 1635 se describieron brotes de una enfermedad similar al Dengue en las Indias Occidentales Francesas, así como en Panamá en 1699. Fue en Filadelfia en 1780 cuando se tuvo certeza de una epidemia de Dengue ². En el año 1897 en Australia se reportaron las primeras muertes por la enfermedad. En Texas y Louisiana el año 1922 se describieron casos de Dengue con manifestaciones hemorrágicas durante una epidemia . La epidemia en Grecia en el año 1928 dejó mil muertes ³. Entre 1953 y 1954 ocurrió la primera gran epidemia de Dengue Hemorrágico en las Filipinas. No se conocía la fisiopatología de la enfermedad y menos aun el tratamiento. Los pacientes fallecieron en shock hipovolémico, y muchos de ellos presentaron signos de coagulación intra-vascular diseminada, lo que dio motivo a que la enfermedad se llamara Dengue Hemorrágico ^{4,5}.

Epidemiología: de acuerdo con Halstead ⁶, en el Guinness World Records 2002 el Dengue es la enfermedad transmitida por vectores más frecuente en todo el mundo, más que la malaria. Según la

OMS ⁷ unos 2.500 millones de personas están en riesgo de contraer el Dengue.

Los mosquitos del género *Aedes* se desarrollan mejor en climas cálidos, a una altura inferior a 700 m sobre el nivel del mar. Pero con el calentamiento global, su hábitat ha ascendido, de modo que se han reportado epidemias en poblaciones que están a 1700 m sobre el nivel del mar, como sucedió en el año de 1988 en la ciudad de Taxco, Guerrero. ⁹.

Desde 1993 en Costa Rica el Dengue es una enfermedad endémica en las costas del océano Pacífico y del mar Caribe. Durante estos años y hasta el 8 de septiembre del 2007 la prevalencia de Dengue Clásico es de 4.087 casos por 100.000 habitantes, de Dengue Hemorrágico 14 casos por 100.000 habitantes para una tasa de letalidad por dengue hemorrágico de 0.02%. Se hospitalizaron 408 casos por 100.000 habitantes. Y se han producido 9 defunciones, algunas de ellas por miocarditis. Actualmente circulan los tipos séricos DEN-1 y DEN-2.

Historia natural: el Dengue primitivamente fue una enfermedad enzoótica, transmitida a primates por mosquitos del género *Aedes* en los bosques lluviosos de África y Asia. Cuando los seres humanos invadieron la selva y se pusieron en contacto con los mosquitos *Aedes* infectados se produjeron los primeros brotes en pequeñas poblaciones, y posteriormente la enfermedad se diseminó a las grandes ciudades ² .

Cuando una hembra de *Aedes aegypti* (de hábitos intra-ó peri-domiciliarios y diurnos) ó de *A. albopictus* (de hábitos más bien selváticos) pica a un enfermo de Dengue durante su periodo febril (durante la viremia) ingiere sangre con virus, los cuales se van a replicar en el aparato digestivo de la mosquita. Al cabo de una semana los virus han migrado a sus glándulas salivales y se vuelve infecciosa para toda su vida (de unos dos meses). Cuando ella pica a una persona sana, inyecta su saliva infectada y los virus van a circular por la sangre y se van a alojar principalmente en los macrófagos.

Los machos del género *Aedes* se alimentan de savia de vegetales, al igual que las hembras. Cuando éstas son fertilizadas, buscan una fuente de proteínas más rica, como es la sangre de animales, principalmente del hombre. Usualmente se alimenta al principio de la mañana y del atardecer. Deposita sus huevos en los bordes de recipientes que contengan agua limpia, que contenga sustancias orgánicas. Estos huevos pueden permanecer viables durante un año. Cuando se ponen en contacto con el agua inician su ciclo de crecimiento.

Patogenia: entre la inoculación del virus por la hembra del *Aedes* y la aparición de los síntomas hay un lapso de 3 á 14 días, en promedio 7 días. Es el período de incubación de la enfermedad.

Cuando el virus Dengue ingresa a la sangre del receptor, es captado sólo por el 0.01 al 1% de los macrófagos, mientras que en presencia de anticuerpos antiviral Dengue no neutralizantes el 100% de los macrófagos fagocitan al virus¹⁰. Este proceso es conocido como multiplicación ó reforzamiento dependiente de anticuerpos, que se presenta en otras infecciones virales y da por resultado una enfermedad más grave.

Otra hipótesis asume que los virus como el Dengue tienen variaciones genéticas que le confieren mayor capacidad de invasión y de replicación¹¹. Ambas hipótesis son compatibles, ya que ambas situaciones se observan durante las epidemias.

Patología: aunque el blanco favorito del virus Dengue son los monocitos, el virus se ha encontrado en células endoteliales, encéfalo, miocardio, hígado, intestino, bazo y piel aunque otras células son potenciales hospederos del virus: los linfocitos T, las células dendríticas, las células epiteliales y los fibroblastos^{10,12-17}. Moreno-Altamirano y col. han detectado que proteínas de la membrana de los monocitos, con un peso molecular de 27, 45, 67 y 87 kDa, son posibles receptores de DEN-2 además de los receptores de la fracción cristalizante (*Fc*)¹⁶.

En la mayoría de los órganos se observan petequias difusas, y efusiones serosas en pericardio, cavidad pleural y peritoneo. En hígado hay necrosis medio-zonal similar a las lesiones producidas por el virus de la fiebre amarilla. En encéfalo hay edema y lesiones hemorrágicas, pero no lesiones encefalíticas. No obstante, se ha aislado virus DEN-4 en encéfalo^{17, 18}. La miocarditis usualmente se detecta por exámenes de gabinete¹⁹.

Factores virales: los virus Dengue comprenden más de 60 agentes que están emparentados. Comparten una estructura única y una misma forma de replicarse. Poseen un genoma de un solo filamento de RNA de 10.723 nucleótidos .

Existen 4 grupos antigénicos o serotipos de virus del Dengue: DEN-1, DEN-2, DEN-3 y DEN-4²⁰. El DEN-1 tiene sólo 7 biotipos, y el DEN-2, 34 biotipos. Algunos de ellos son los más virulentos²¹. El cambio de un aminoácido en la posición 390 de la proteína E explica estos cambios¹¹. Otros son poco virulentos, aun perteneciendo al serotipo DEN-2, y no causan Dengue Hemorrágico aun durante una segunda infección²².

Factores de huésped: usualmente la primera infección por cualquiera de los virus Dengue causa un cuadro febril en el 25 al 10% de los casos infectados, mientras que en el resto de la población infectada no presenta síntomas clínicos. Esta primera infección deja inmunidad duradera para el serotipo infeccioso por medio de anticuerpos homólogos, mientras que durante 6 á 12 meses después de la infección deja inmunidad cruzada para los otros 3 serotipos por medio de anticuerpos heterólogos . Pasado este período estos anticuerpos heterólogos tienen la capacidad de capturar al virus, pero no lo inactivan, y los macrófagos fagocitan a este complejo virus vivos-anticuerpos. Los virus se replican dentro de los macrófagos y liberan sustancias reactivas de la fase aguda de la infección (Interleucinas) y Factor de Necrosis Tumoral alfa (FNT- α) y gran cantidad de virus. Se considera entonces que un paciente que sufre por segunda vez una infección por Dengue hace un cuadro más grave que puede evolucionar a Dengue Hemorrágico. No se ha reportado en la literatura médica presentación de Dengue Hemorrágico en una tercera ó cuarta infección, más sí en una primera infección, especialmente en lactantes menores de un año cuya madre padeció Dengue antes ó durante el embarazo, y el lactante es infectado con un serotipo diferente del que infectó a la madre²³. La presentación de Dengue Hemorrágico durante una primera infección en niños mayores y adultos es más probable si el serotipo infeccioso es DEN-2 muy virulento²⁴. Las madres que han sufrido Dengue por DEN-2 al final del tercer trimestre del embarazo han dado a luz productos que sufren también Dengue, a veces mortal. Esto indica que hay transmisión transplacentaria del virus.²⁵ No hay reportes sobre malformaciones congénitas atribuibles a la infección, pero sí una elevada proporción de partos prematuros^{26,27}.

Entre los factores personales que influyen para agravar la enfermedad están: asma, diabetes mellitus y talasemia²⁸.

Fisiopatología: la gravedad de la enfermedad depende de la carga de la viremia²⁹ y de la magnitud de las sustancias reactivas de la fase aguda, dando una gama de cuadros clínicos que van desde infecciones inaparentes, cuadro febril inespecífico, Fiebre por Dengue ó Dengue Clásico, Dengue Hemorrágico (DH), hasta el más grave, el Síndrome de choque por Dengue (SSD)²¹.

El día de la defervescencia, cuando desaparece la fiebre, ó día cero (0), es el día crucial para el paciente: evoluciona hacia la curación ó evoluciona hacia cualquiera de las cuatro formas de Dengue Hemorrágico.

Los monocitos y las células endoteliales infectadas por virus Dengue son blanco del FNT- α y de anticuerpos auto-inmunes que lesionan y/o inducen apoptosis de dichas células³⁰⁻³².

Por otra parte, entre las sustancias reactivas de la fase aguda, la interleucina 8 (IL-8) y el FNT- α han sido las más estudiadas para explicar la fisiopatología del Dengue Hemorrágico, cuyo evento esencial es el aumento en la permeabilidad vascular, lo que causa escape de plasma del espacio intravascular hacia el espacio intersticial con los consiguientes derrames en las serosas y el edema. La IL-8 y el FNT- α lesionan a las proteínas de la Zonula Occludens y su Unión Estrecha (el espacio intercelular entre las células del organismo, incluyendo a las células endoteliales de los vasos sanguíneos, que regular el flujo de líquidos entre los espacios intra-vascular y el intersticial) como son las claudinas, la ocludina y la e-caderina, así como al citoesqueleto al que están unidas.^{33, 34}

Hemorragias: las hemorragias que se producen en el Dengue son el producto de las lesiones en el endotelio vascular, de la trombocitopenia, y de la disfunción de las plaquetas^{35,36}. Los factores de coagulación también están alterados³⁷ debido en parte a la disfunción hepática por la invasión viral.³⁸

Aumento de la permeabilidad vascular: la lesión de las "esclusas" de la Zonula Occludens (claudinas, e-caderina, ocludina)³⁴ provoca un escape de líquidos del espacio intra-vascular al espacio extra-vascular, lo que describió Halstead⁴ como un síndrome diarreico hacia el interior del organismo.

La hipovolemia desencadena una serie de respuestas homeostáticas que tienen como fin mantener una mejor perfusión de los órganos más nobles de la economía, como son el encéfalo, el corazón y el hígado, en detrimento de otros órganos como son la piel y los músculos³⁹. Estos cambios obedecen a la respuesta de los vasos sanguíneos de resistencia a la hipovolemia y a la hipoxia, resultante de la menor perfusión de los territorios corporales menos irrigados⁴⁰. En el sistema nervioso central se liberan catecolaminas, las cuales van a producir vasoconstricción de las venas y arterias tanto periféricas como pulmonares.^{41,42} También se secreta vasopresina (AVP) (hormona antidiurética, HAD). La AVP va a actuar sobre los receptores V2 de los túbulos renales y células epiteliales promoviendo una mayor absorción de agua. En los receptores V1 de los vasos sanguíneos la AVP estimula los canales de Calcio VOCC (Voltaje Operated Calcium Channels), NSCC (Non Selective Calcium Channels) y SOCC (Stored Operated Calcium Channels) con lo que ingresa el Calcio

extracelular y se libera el Calcio intracelular del retículo endoplásmico y de la calmodulina, lo que produce vasoconstricción⁴³. Se activa el eje Renina-Angiotensina-Aldosterona. La Aldosterona va a actuar sobre los canales de Sodio epiteliales (ENaC) y se produce absorción de sodio (y agua) en glándulas lacrimales, salivales, sudoríparas, y en colon⁴⁴.

La hipoxia, producto de hipoperfusión de los tejidos menos nobles, va a producir vasoconstricción en vasos de resistencia pulmonares y vasodilatación en los vasos de resistencia periféricos. La hipoxia y la acidemia disminuyen la producción de sustancias reactivas de oxígeno (SRO) en vasos pulmonares⁴⁵. El aumento de la concentración de hidrogeniones más la disminución de SRO abren los canales de Potasio rectificadores (Kir), lo que permite el ingreso de K⁺ a los miocitos de los vasos pulmonares; a su vez se cierran los Kv (canales de K⁺ sensibles al voltaje) y se impide la salida del K⁺. Estos movimientos causan despolarización celular que estimula la apertura de los canales de Ca²⁺, ingreso del mismo y vasoconstricción, que se suma al efecto de catecolaminas y AVP. Mientras tanto en los vasos periféricos aumentan las SRO y los hidrogeniones. Esto provoca apertura de los canales de Potasio sensibles a ATP (K_{ATP}) y salida del K⁺ intracelular, cierre de los Kir con lo que no ingresa potasio, y se produce hiperpotasemia, lo que hiperpolariza a los miocitos de los vasos periféricos, se cierran los canales de Calcio tipo L, sensibles al voltaje. No penetra Calcio, y se produce vasodilatación, que contrarresta a la vasoconstricción producida por AVP y catecolaminas.⁴⁶

En el Dengue Hemorrágico predomina la vasodilatación sobre la vasoconstricción.

El período de shock por Dengue se presenta el día que desaparece la fiebre (día 0) y dura 72 horas o menos. El descenso de la presión arterial media (PAM) tiene un comportamiento variable: puede aparecer una vez (62% en nuestros casos), dos ó más veces durante este período que usualmente es de 24 horas. La duración de esta caída de la PAM varía entre 15 minutos y 39 horas, más frecuentemente entre 2 y 12 horas en 67% nuestros casos. La amplitud de este descenso también es variable: menos del 10% del valor medio para la edad de la PAM, como en nuestro caso de 39 horas de duración, ó hasta 20% en los casos más graves.

Casos inusuales: encefalopatía, miocarditis, hemorragia pulmonar, insuficiencia hepática, insuficiencia renal.

La revisión más amplia sobre los casos inusuales de Dengue se reporta en Colombia ⁴⁷ en donde encontraron en sus casos hepatitis, encefalitis, glomerulonefritis, síndrome urémico hemolítico, miocarditis, hemorragia pulmonar, pancreatitis.

Exámenes de laboratorio: al inicio del padecimiento la cuenta de leucocitos puede ser normal o ligeramente elevada, pero conforme avanza el proceso febril el número total de leucocitos y neutrófilos baja con linfocitosis relativa y linfocitos atípicos. En el día 0, cuando desciende la fiebre es cuando la leucopenia alcanza su máximo. Durante la convalecencia la cuenta de leucocitos se normaliza a los 2 ó 3 días, pero continúa baja si se presenta el cuadro de Dengue Hemorrágico. Si hay leucocitosis con aumento de neutrófilos y forma en banda, y elevación de la PCR se investigará la presencia de una infección bacteriana agregada. El cambio del número de plaquetas acompaña al descenso y ascenso de los leucocitos. Aunque es más frecuente que se presente Dengue Hemorrágico (DH) cuando la cuenta de plaquetas está por debajo de 100.000/mm³, en algunos reportes se citan cifras de 110.000/mm³ en presencia de dicho cuadro clínico⁴⁸. El hematocrito es signo de hemoconcentración secundario a la hipovolemia. La Organización Mundial de la Salud considera diagnóstico de DH una variación igual o mayor de 20% del hematocrito: aumento con respecto a un valor inicial, o descenso durante la convalecencia con respecto al período crítico³⁵. Pero si al paciente se le trata su hipovolemia muy tempranamente, no se observan estos cambios.⁴⁹

La alanina y aspartato aminotransferasas están elevadas, y el tiempo de protrombina está alargado. En pocos casos las bilirrubinas están elevadas.⁵⁰

El aumento en la permeabilidad vascular se manifiesta con el escape de proteínas del espacio intra-vascular. Este fenómeno es más notable en el DH. Las globulinas, de valor peso molecular que la albúmina, escapan por la Zónula Occludens. La albúmina, aunque de menor peso molecular, debido a su gran carga negativa tiene limitado su escape, pero siempre lo hace.⁵¹ En nuestros casos de DH una disminución de entre 10% y 27% de los niveles plasmáticos de albúmina fue la norma.

La proteína C reactiva (PCR) se eleva ligeramente en casos de Dengue, y sus niveles son más elevados en pacientes con DH. En las infecciones bacterianas los niveles de PCR son mucho más elevados, pero algunos no dan valor estadísticamente significativos para diferenciar entre una infección por virus y otra bacteriana⁵⁴. La procalcitonina es una mejor arma para diferenciar entre una infección bacteriana y otra viral, ya que se eleva significativamente durante las primeras.⁵⁵

La viremia está presente durante el periodo febril. Se usa el método de inocular líneas de células cultivadas de mosquitos *A. albopictus*.

Para la identificación del serotipo de virus se usa la prueba indirecta de anticuerpos fluorescentes con anticuerpos monoclonales específicos para cada serotipo.

RT-PCR ó Transcriptasa reversa de la reacción en cadena de la polimerasa es otro de los métodos más modernos, ya que permite un diagnóstico rápido del serotipo del virus, y se puede identificar el ARN viral en muestras de productos humanos, en material de autopsia o en mosquitos infectados. Otros métodos para el diagnóstico de la enfermedad son las sondas de hibridación y la inmunohistoquímica.²

Generalmente se emplean 5 pruebas serológicas para el diagnóstico del Dengue, pero dos son las más usadas. 1.- Inhibición de la hemaglutinación (IH). Los anticuerpos para la IH aparecen a los 5 ó 6 días del inicio de la enfermedad y persisten por lo menos durante 48 años después de la infección. Durante la infección primaria los títulos de 640 son significativos durante la convalecencia, y en una infección secundaria o terciaria se alcanzan títulos de más de 1.280. En ambos casos los títulos altos persisten por 2 á 3 meses y luego descienden.

EL MAC-ELISA ó captura de IgM por la técnica ELISA es uno de los métodos más recientes. Los anticuerpos anti-Dengue IgM aparecen al 5° día de la enfermedad pero son mejor detectados entre los días 6° á 10°. Durante la infección primaria los títulos son más altos que los de la IgG, y persisten por más de 60 días. Por medio de la IgG-ELISA se determinan los niveles de IgG que durante la infección secundaria y terciaria son mucho más elevados que la IgM. Estas pruebas no son específicas, ya que se presenta reacción cruzada con otras infecciones por flavivirus. En el comercio han aparecido juegos o "kits" para la determinación rápida de IgM e IgG anti-Dengue (anti-flavivirus) pero sus resultados aun son controversiales por su variabilidad en la sensibilidad y en la especificidad..

Diagnóstico⁵⁶: en los antecedentes se preguntará si el paciente vive ó visitó durante la anterior semana una zona en donde hay enfermos con Dengue. El inicio de la fiebre alta usualmente es brusco y el paciente recuerda la hora del día en que dio inicio. Es continua si no se usan antipiréticos, y puede ser bimodal con un descenso en el intermedio del período febril. El periodo febril dura de 3 á 7 días, y el día de la defervescencia (día cero) el paciente evolucionará hacia la convalecencia ó hacia el Dengue Hemorrágico. Generalmente no hay

calosfríos como en el caso de la malaria. Hay ataque al estado general muy acentuado. El dolor muscular es generalizado y el de los músculos extra-oculares se acentúa al movilizar los ojos. La cefalea es intensa y generalizada. Los sentidos están afectados: fotofobia, hiperacusia, distorsión en la percepción de sabores y olores; la percepción táctil está acentuada.

Otros síntomas menos frecuentes son: tos, náuseas, vómitos, diarrea.

Puede haber manifestaciones de sangrado leve á grave en mucosa nasal, encías, piel, aparato genital femenino, encéfalo, pulmones, aparato digestivo, hematuria.

El Dengue Hemorrágico puede iniciarse únicamente con edemas (Grado I), especialmente en los niños, o bien con derrame pleural y/o ascitis. Si hay hemorragias espontáneas se denomina Grado II. Puede comenzar con dolor intenso en hipocondrio derecho ó en epigastrio, sudoración fría, mayor ataque al estado general, y en los casos graves el paciente tiene sensación de muerte inminente.

La duración de la evolución del Dengue Hemorrágico usualmente es de 24 horas, menos frecuentemente 48 horas, y rara vez dura 72 horas. Durante este tiempo puede haber descenso de la presión arterial (Grado III) en una ocasión (68% de nuestros casos), ó dos á 4 veces (38%). La duración de este período de hipotensión puede durar menos de 1 hora (18% de nuestros casos), entre 2 y 12 horas (67%) ó más de 12 horas (15%). Este descenso puede ser de 10 mm de Hg por debajo de la Presión Arterial Media (PAM) mínima para el paciente, lo que se considera estado de choque. En algunos casos la PAM baja hasta 25 mm de Hg por debajo de la mínima para el paciente, y en estos casos sufre una sensación de muerte inminente. Una vez superado el período de hipotensión el paciente se siente bien. La persistencia de este estado de hipotensión por más de 3 horas debido a un manejo inadecuado por el uso de soluciones no recomendadas, ó por la administración de volúmenes muy inferiores a los requeridos lleva al paciente al denominado Grado IV, estado de choque generalmente irreversible.

Durante la convalecencia el paciente experimenta astenia que puede durar varios meses.

En los primeros días suele aparecer exantema generalizado, con palidez de la piel al hacer presión sobre ella. Las manos y pies se tornan hiperhémicos y en la convalecencia hay descamación de la piel de las extremidades, como sucede en la enfermedad

de Kawasaki. Puede haber zonas de piel pálida (islas en un mar rojo). Las petequias pueden aparecer espontáneamente ó bien ser provocadas (signo del lazo ó del torniquete, que en el 50% de los casos de Dengue Hemorrágico puede ser negativo)⁵⁷. A pesar de la fiebre elevada la frecuencia cardiaca se eleva muy poco (bradicardia relativa). Si la presión arterial descende, entonces sí se presenta taquicardia, especialmente en los niños.

El edema palpebral ó generalizado es una prueba del aumento en la permeabilidad vascular que caracteriza al Dengue Hemorrágico.

La radiografía de tórax con el paciente de pié ó sentado puede mostrar derrame pleural derecho. Más sensible es la ultrasonografía, con la que se documenta ascitis, engrosamiento de la pared de la vesícula biliar y derrame pleural derecho.. También se puede documentar derrame pericárdico.

Diagnóstico del caso:

- a. Casos sospechoso: individuo con un cuadro febril de inicio súbito, con fiebre mayor de 38° C , menor de 7 días de evolución, en quien no se puede detectar un foco evidente de infección y que presenta cefalea, mialgias, eritema o exantema, síntomas digestivos, manifestaciones de sangrado y/ó signo del torniquete positivo.
- b. Caso confirmado es aquel caso sospechoso corroborado por las pruebas inmunológicas ó por aislamiento del virus en el laboratorio de referencia. En caso de epidemia, todo paciente sospechoso que resida en esa zona.
- c. Caso importado es el que se presenta en un área donde no hay evidencia de transmisión ó que es área endémica, pero que en el transcurso de 3 á 14 días anteriores estuvo en un área de transmisión comprobada por el laboratorio de referencia.
- d. Caso de Dengue Hemorrágico es el caso confirmado de Dengue con trombocitopenia igual o menor de 100.000/mm³ y manifestaciones de aumento en la permeabilidad vascular: edemas, ascitis, derrame pleural, derrame pericárdico, engrosamiento (por edema) de la pared de la vesícula biliar, hipoproteinemia. No se debe tomar en cuenta la ausencia del signo de torniquete, ya que puede ser negativo hasta en 60% de los casos ⁵⁷. aunque una vez pasado el estado de choque se vuelve positivo. Tampoco la variación en el hematocrito, ya que si se trata al paciente tempranamente, no presentará dichas variaciones. Del paciente con estas características se dice que padece DH grado I.

Si presentara alguna evidencia de sangrado espontáneo, se denomina Grado II.

- e. Choque por Dengue lo presenta el paciente con DH que tiene pulso débil y rápido, presión arterial media (PAM) inferior a la mínima normal para su edad y sexo. Puede haber piel fría, húmeda, y alteración del estado mental. Cuando el estado de choque es reversible se denomina DH grado III. Cuando el pulso y la presión arterial no son detectables se habla de DH grado IV, usualmente irreversible.
- f. Dengue con manifestaciones hemorrágicas inusuales la presentan pacientes con manifestaciones hemorrágicas graves en encéfalo, pulmones, aparato digestivo, aparato genital -urinario ó en piel.
- g. Otras manifestaciones inusuales son: encéfalopatía, Síndrome de Guillan-Barré, miocarditis, pancreatitis, insuficiencia hepática aguda, diarrea aguda, glomérulonefritis con insuficiencia renal, síndrome urémico hemolítico, rabdomiolisis.

Diagnóstico diferencial: el Dengue puede simular otras enfermedades virales ó bacterianas. La historia clínica, el examen físico, los exámenes de laboratorio y la epidemiología pueden ayudar para aclarar el caso.

Criterios de hospitalización: los pacientes con diagnóstico de Dengue se controlan diariamente durante su fase febril en la consulta externa y se les practica diariamente leucograma con énfasis en leucograma y cuenta de plaquetas. Si durante su control diario el paciente presenta sangrado activo, grave ataque al estado general, evidencia de aumento en la permeabilidad vascular, y cuenta de plaquetas de 100.000/ mm³ o menos, se interna en la sala de Tratamiento del Dengue en el hospital para su observación más estrecha.

Tratamiento de la Fiebre por Dengue: el tratamiento del Dengue Clásico o Fiebre por Dengue es sintomático, y el principal objetivo es mantener bien hidratado al paciente por vía oral, como se recomienda en el Plan A del Programa de Control de Enfermedades Diarreicas de la Organización Mundial de la Salud (OMS)⁵⁸. El acetaminofén ó paracetamol se prescribirá sólo para atenuar la cefalea y el dolor muscular. No se prescribe Ac. Acetilsalicílico ni anti-inflamatorios no esteroideos por su acción deletérea contra las plaquetas. Los corticoesteroides no han mostrado ninguna acción benéfica en el Dengue. El comercio ha inventado la falacia de que el jugo de uvas eleva la cuenta plaquetaria.

Tratamiento del Dengue Hemorrágico: el DH Grado I requiere únicamente vigilancia de preferencia con el paciente hospitalizado: mantener hidratación adecuada por vía oral, toma de signos vitales cada hora si es posible, e instalación de una vía endovenosa periférica en la mano que usa menos el paciente.; lo más cómodo es colocar el dispositivo conocido como “ catéter con sello de heparina”, que es un catéter de plástico con un receptáculo para aplicar heparina. Cuando se necesita aplicar líquidos por vía endovenosa se quita el tapón del sello de heparina y ahí se coloca la línea ó vía por donde pasan los líquidos. La vigilancia se mantiene por 72 horas después de que descendió la fiebre.

El DH Grado II se trata igual que el Grado I. Si la manifestación hemorrágica es leve se tratará con medios locales de compresión. Si es muy importante (queda a criterio del personal de salud tratante su valoración) se administrará concentrado de plaquetas a razón de 1 unidad de plaquetas por cada 10 kg de peso corporal una sola vez. La OMS duda de la efectividad de esta medida, pues faltan estudios comparativos. Si la hemorragia pone en peligro la vida del paciente (algunos opinan que cuando el hematocrito sea inferior a 20%) se administrará sangre ó concentrado de eritrocitos.

El DH grado III se presenta cuando la Presión Arterial Media (PAM) desciende por debajo del valor inferior para la edad y sexo del paciente. Su puede considerar un descenso de hasta 10mm Hg por debajo del límite inferior y que se mantenga por más de 15 minutos. Un descenso menor de 10mm Hg puede no requerir medidas compensatorias si se mantiene una vigilancia estrecha y la PAM no sigue descendiendo.

El descenso igual o mayor a 10mm Hg por más de 15 minutos requiere la administración de líquidos a la mayor velocidad posible⁵⁹. No recomendamos los volúmenes fijos de 10-20-30 ó 50 mL/kg/hora, si no que preferimos el volumen necesario para elevar la PAM a un valor entre el mínimo y el medio para el paciente. Una vez alcanzado este valor, se regula la velocidad de infusión del líquido de modo que se mantenga la PAM entre estos valores. Una vez que la PAM se mantiene estable, el paciente comienza a orinar, y usualmente el volumen urinario es muy ligeramente inferior al volumen de líquido infundido (la diuresis puede llegar a ser de 22 mL/kg/hora cuando se administran 25 mL/kg/hora). Cuando la PAM tiende a elevarse se disminuye la velocidad de infusión de líquidos, hasta suspenderlo completamente cuando la PAM se mantiene estable. Si la descompensación hemodinámica se vuelve a presentar, se repite el mismo tratamiento las veces

que sea necesario. Usualmente la descompensación hemodinámica se presenta una sola vez durante pocas horas; algunas veces hasta dos veces en 24 á 48 h. Muy rara vez dentro de las 72 horas siguientes a la caída de la fiebre.

La solución recomendada es el Lactato de Ringer ó Solución Hartman a la que se adiciona 1-2 % de dextrosa. Otra solución adecuada es Plasmalyte[®]. Nosotros usamos la Solución Dacca en adultos (la solución recomendada por OMS para la deshidratación por enfermedad diarreica), y para niños la solución polielectrolítica para uso endovenoso semejante a la solución de Rehidratación Oral recomendada por la OMS.

El DH grado IV se presenta usualmente cuando el paciente ha permanecido en su domicilio esperando a que se presenten los “signos de alarma”, que son los signos de descompensación hemodinámica. El tratamiento del estado de choque va a ser igual que en el caso del DH grado III, pero usualmente se requiere del recurso de una Unidad de Cuidados Intensivos para manejar el cuadro de falla orgánica multi-sistémica y coagulación intra-vascular diseminada que suele acompañar a estos casos gravísimos.

Tratamiento de los casos inusuales: estos casos requieren del abordaje propio de cada especialidad, y se salen del ámbito de esta presentación.

Siendo el Dengue una enfermedad anergizante, con alguna frecuencia los pacientes con Dengue se complican con una infección bacteriana, lo que se manifiesta por leucocitosis con desviación a la izquierda y la proteína C reactiva muy elevada. Estos casos se manejan como una sepsis.

Criterios de egreso: el paciente que ha sido hospitalizado, internado ó admitido para observación ó tratamiento será dado de alta ó externado si llena todos los siguientes requisitos:

- a. Que se hayan cumplido 72 horas después de haber descendido la fiebre.
- b. Que muestre buen aspecto general y recuperación del apetito.
- c. Que su cuenta de plaquetas sea mayor de 100.000/ mm³; en algunos raros casos el ascenso de la cuenta de plaquetas es muy lento. En estos casos, aunque no se haya alcanzado la cifra antes mencionada, basta con un ascenso constante.
- d. Que no haya manifestación alguna de sangrado ni de infección bacteriana agregada.

Prevención: la mejor prevención es la destrucción de los criaderos de larvas de Aedes. La fumigación es una medida de emergencia que no soluciona el problema.

El uso de repelentes de mosquitos y de ropas impregnadas de repelentes la promueven las casas comerciales, pero su utilidad no ha sido demostrada. Los pacientes enfermos con Dengue se mantendrán aislados durante el período febril. En su domicilio puede ser efectivo el uso de mosquiteros que cubran su cama. La sala hospitalaria para el tratamiento del Dengue debe estar protegida contra el ingreso de mosquitos: doble puerta de acceso, y ventanas y rejillas de ventilación protegidas con malla metálica fina.

Las vacunas contra Dengue están en proceso de investigación a nivel de campo.

Referencias

1. Rigau-Pérez JG. The use of Break-bone fever(Quebranta huesos, 1771) and Dengue (1801) in Spanish. Am J Trop Med Hyg 1998; 59:272-274.
2. Gubler DJ. Dengue and Dengue Hemorrhagic Fever. Clin Microbiol Rev 1998; 11: 480-496
3. Hayes EB, Gubler DJ. Dengue and Dengue hemorrhagic fever. Pediatr Infect Dis J 1992;11:311-317
4. Halstead SB. The pathogenesis of Dengue. Molecular epidemiology in infectious disease. Am J Epidemiol 1981; 114: 632-648.
5. Memoranda. Bull WHO 1066;35: 17-30
6. Halstead SB. Dengue. Curr Opin Infect Dis 2002;15:471-476.
7. WHO Geneva, Fac Sheet N° 117, April 2002.
8. Díaz FJ, Black WC IV, Farfán-Ale JA, et al. Dengue virus circulation and evolution in Mexico: A phylogenic perspective. Arch Med Res 2006; 37: 760-773.
9. Herrera-Basto E, Prevots DR, Zárate ML, et al. First reported outbreak of classical Dengue fever at 1.700 meters above sea level in Guerrero State, México, June 1988. Am J Trop Med Hyg 1992; 46:649-653
10. Halstead SB, O'Rourke EJ. Dengue viruses and mononuclear phagocyte. I. Infection enhancement by non-neutralizing antibody. J Exp Med 1977; 146:201-217.
11. Leitmeyer KC, Vaughn DW, Watts DM, et al. Dengue virus structural differences that correlate with pathogenesis. J Virol 1999; 73: 4738-4747
12. Lum LCS, Lam SK, Choy YS, et al. Dengue encephalitis: a true entity?. Am J Trop Med Hyg 1996; 54: 256-259.
13. Wu SJL, Grouard-Vogel G, Sun W, et al. Human skin Langerhans cells are target of dengue virus infection. Nat Med 2000; 6: 816-820
14. Oberjesekere I, Hermon Y. Myocarditis and cardiomyopathy after arbovirus infections (dengue and chikunguya fever). Br Heart J 1972; 34: 821-827

15. Jessie K, Fong MY, Devi S, et al. Localization of dengue virus in naturally infected human tissues, by immunohistochemistry and in situ hybridization. *J Infect Dis* 2004;189:1411-1418.
16. Moreno-Altamirano MM, Sánchez-García FJ, Muñoz ML. Non Fc receptor-mediated infection of human macrophages by dengue virus serotype 2. *J Gen Virol* 2002; 83: 1123-1130
17. Ramos C, Sánchez C, Pando RH, et al. Dengue virus in the brain of a fatal case of hemorrhagic dengue fever. *J Neurovirol* 1998; 4:465-468.
18. Desprès P, Frenkiel MP, Ceccaldi PE, et al. Apoptosis in the mouse central nervous system in response to infection with mouse-neurovirulent dengue viruses. *J Virol* 1998; 72: 823-829.
19. Wali JP, Biswas A, Chandra AS, et al. Cardiac involvement in Dengue Haemorrhagic Fever. *Int J Cardiol* 1998; 64:31-36.
20. Kautner I, Robinson MJ, Kunhle U. Dengue virus infection: Epidemiology, pathogenesis, clinical presentation, diagnosis, and prevention. *J Pediatr* 1997; 131: 516-524.
21. Vaughn DW, Green S, Kalayanarooj S, et al. Dengue viremia titer, antibody response pattern, and virus serotype correlate with disease severity. *J Infect Dis* 2000; 181: 2-9
22. Watts DM, Porter KR, Putvatana P, et al. Failure of secondary infection with American genotype dengue 2 to cause dengue hemorrhagic fever. *Lancet* 1999; 354: 1431-1434
23. Simmons CP, Chau TNB, Tuy TT, et al. Maternal antibody and viral factors in the pathogenesis of Dengue virus in infants. *J Infect Dis* 2007;196: 416-424
24. Barnes WJS, Rosen L. Fatal hemorrhage disease and shock associated with primary dengue infection on a Pacific island. *Am J Trop Med Hyg* 1974;23:495-506
25. Chye J, Lim CT, Ng KB, et al. Vertical transmission of Dengue. *Clin Infect Dis* 1997;25:1374-7
26. Ismail NA, Zampan N, Mahdy ZA, et al. Dengue in pregnancy. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2006; 37: 681-3
27. Restrepo Jaramillo BN, Isaza Guzmán DM, Salazar González CL, et al. Efectos del virus del dengue durante el embarazo. Medellín, Colombia. *Infecto* 2002; 6: 197-203
28. Bravo JR, Guzman MG, Kouri GP. Why dengue haemorrhagic fever in Cuba? I.- Individual risk factors for dengue haemorrhagic fever/dengue fever shock syndrome (DHF/ DSS) *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1987; 81: 816-20.
29. Wang WK, Chao DY, Kao CL, et al. High levels of plasma Dengue viral load during deffervescence in patients with Dengue Hemorrhagic Fever: Implications for pathogenesis. *Virology* 2003;305: 330-8
30. Espina LM, Valero NJ, Hernández JM, et al. Increased apoptosis and expression of Tumor Necrosis Factor- α caused by infection of cultured human monocytes with dengue virus. *Am J Trop Med Hyg* 2003;68(1):48-53
31. Lin CF, Lei HY, Shiau AL, et al. Antibodies from Dengue patient sera cross-react with endothelial cells and induce damage. *J Med Virol* 2003;69: 82-90
32. Chen HC, Hofman FM, Kung JT, et al. Both virus and Tumor Necrosis Factor Alpha are critical for endothelium damage in a mouse model of Dengue virus-induced hemorrhage. *J Virol* 2007;81:55-18-26
33. Cerejeido M, Shoshani L, Contreras RG. Molecular physiology and pathophysiology of tight junctions. I. Biogenesis of tight junctions and epithelial polarity. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2000;279: G477-82
34. Talavera D, Castillo AM, Domínguez MC, et al. IL-8 release, tight junction and cytoskeleton dynamic reorganization conducive to permeability increase are induced by dengue virus infection of microvascular endothelial monolayer. *J Gen Virol* 2004;85:1801-13
35. Srichaikul T, Nimmannitya S. Haematology in dengue and dengue haemorrhagic fever. *Baillière's Clin Haematol* 2000; 13: 261-76
36. Nakao S, Lai CJ, Young NS. Dengue virus, a Flavivirus, propagates in human bone marrow progenitors and hematopoietic cell lines. *Blood* 1989; 74: 1235-40
37. Wills BA, Oragui EE, Stephens AC, et al. Coagulation abnormalities in Dengue Hemorrhagic Fever: serial investigations in 167 Vietnamese children with Dengue shock syndrome. *Clin Infect Dis* 2002;35:277-85
38. Seneviratne SL; Malavige GN, de Silva HJ: Pathogenesis of liver involvement during Dengue viral infections. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2006;100:608-14
39. Pizarro-Torres D. Alteraciones hidroelectrolíticas y ácido-base más frecuentes en el paciente con diarrea. *Bol Méd Hosp Infant Méx* 2005;62: 57-68.
40. Landry DW, Oliver JA. Vasodilatory shock. *N Engl J Med* 2001; 345: 588-95
41. Parker RK, Brigham KL. Effects of endotoxemia on pulmonary vascular resistance in unanaesthetized sheep. *J Appl Physiol* 1987;63:1058-62.
42. Her C, Mandy S, Bairamian M. Increased pulmonary venous resistance contributes to increased pulmonary artery diastolic-pulmonary wedge pressure gradient in acute respiratory distress syndrome. *Anesthesiology* 2005;102: 574-80.
43. Szumita PM, Enfanto CM, Geenwood B, et al. Vasopressin for vasopressor-dependent septic shock. *Am J Health Syst Pharm* 2005; 62: 1931-6
44. Snyder PM. Minireview: Regulation of epithelial Na⁺ channel trafficking. *Endocrinology* 2005; 146: 5079-85
45. Michelakis ED, Hampl V, Nsair A, et al. Diversity in mitochondrial function explains differences in vascular Oxygen sensing. *Cir Res* 2002;90:1307-15
46. Leach RM, Sheehan DW, Chacko VP, et al. Energy state, pH, and vasomotor tone during hypoxia in precontracted pulmonary and femoral arteries. *Am J Physiol lung Cell Mol Physiol* 2000; 278: L294-304
47. Méndez A, González C. Manifestaciones clínicas inusuales del Dengue Hemorrágico en niños. *Biomédica* 2006;26: 61-70
48. Phuong CXT, Nhan NT, Kneen R, et al. Clinical diagnosis and assessment of severity of confirmed dengue infections in Vietnamese children: is the World Health Organization classification system helpful?. *Am J Trop Med Hyg* 2004; 70: 172-9
49. Alfaro A, Pizarro D, Navas L, et al. La organización y efectividad de una unidad especial de atención de dengue del área de salud de Limón, Costa Rica, 1999. *Memorias de las Academia Nacional de Ciencias (Costa Rica)*. 2001;7(El Dengue):11-21.

50. Kittigul L, Pitakarnjanakul P, Sujirarat D, et al. The differences of clinical manifestations and laboratory findings in children and adults with dengue virus infections. *J Clin Virol* 2007;39: 76-81
53. Wills BA, Oragui EE, Dung NM, et al. Size and charge characteristics of the protein leak in Dengue Shock Syndrome. *J Infect Dis* 2004;190: 810-8
54. Herrera P, Duffau G. ¿Existen bases para el uso de la proteína C reactiva en la detección de infecciones bacterianas en niños?. *Rev Méd Chile* 2005;133: 541-6.
55. Schuetz P, Christ-Crain M, Müller B. Biomarkers to improve diagnostic and prognostic accuracy in systemic infections. *Curr Opin Crit Care* 2007;13:578-85.
56. Ministerio de Salud, Costa Rica. Normas técnicas para el control del Dengue y Dengue Hemorrágico. Primera Edición, San José, Costa Rica 2000.
57. Wali JP, Biswas A, Aggarwal P, et al. Validity of tourniquet test in dengue haemorrhagic fever. *J Assoc Physicians India* 1999;47: 203-4.
58. World Health Organization. The treatment of diarrhea: A manual for physicians and other senior health workers, 4th Rev. Geneva 1995. (WHO/CDR/95.3, 1995).
59. Rigau-Pérez JG. Severe Dengue: need of a new case definition. *Lancet Infect Dis* 2006;6: 297-302.
60. Onag T. Vaccines for the prevention of neglected diseases. *Curr Opin Biotechnol* 2003;14:332-6.