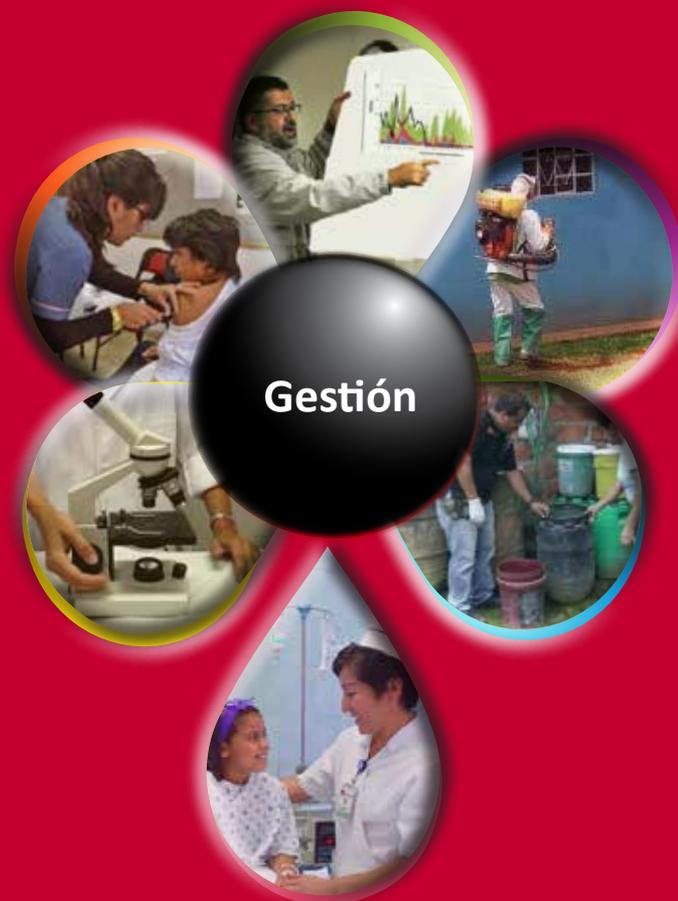


# DENGUE

## GUÍAS PARA LA ATENCIÓN DE ENFERMOS EN LA REGIÓN DE LAS AMÉRICAS

Segunda edición

2015



Organización  
Panamericana  
de la Salud



Organización  
Mundial de la Salud  
OFICINA REGIONAL PARA LAS  
Américas

## ¡Sin mosquitos no hay dengue!

Las instituciones de salud deben ser sitios seguros para sus pacientes, sus familiares y todo su personal. También deben ser el ejemplo en medidas de prevención y control de los mosquitos transmisores del dengue y otras arbovirosis como chikungunya y Zika.

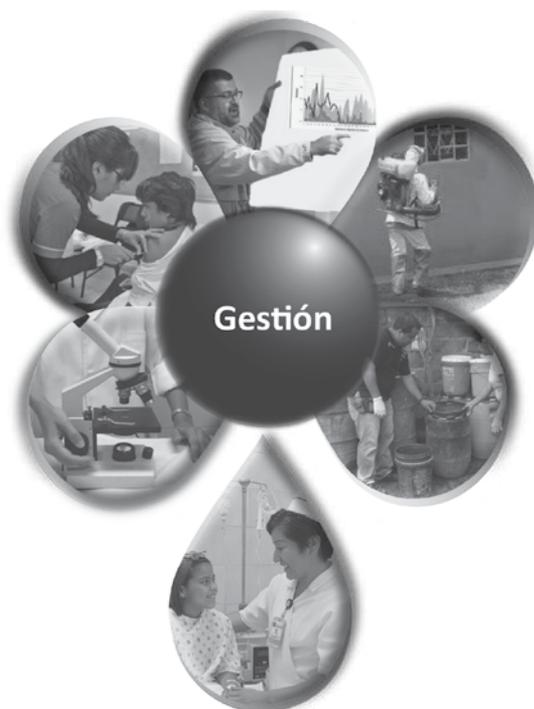
La administración y todo el personal de las instituciones de salud deben estar comprometidos a proteger sus instituciones de la presencia de transmisores de las arbovirosis. Por lo cual es necesario asumir la responsabilidad de:

1. Mantener limpia y sin criaderos habituales o potenciales de mosquitos, dentro y alrededor de las instituciones.
2. Protección física con mallas milimetradas en todas las puertas y ventanas para evitar la entrada de mosquitos adultos y utilizar mosquiteros en todo paciente infectado.
3. Promover el control de criaderos en los hogares de sus pacientes así como la prevención de picaduras de mosquitos.

# DENGUE

## GUÍAS PARA LA ATENCIÓN DE ENFERMOS EN LA REGIÓN DE LAS AMÉRICAS

Segunda edición  
2015



Organización Panamericana de la Salud  
Oficina Sanitaria Panamericana · Oficina Regional de la  
Organización Mundial de la Salud  
Washington, D.C., 2016

## Catalogación en la Fuente, Biblioteca Sede de la OPS

\*\*\*\*\*

Organización Panamericana de la Salud.

Dengue: guías para la atención de enfermos en la Región de las Américas. 2.ed. Washington, DC: OPS, 2016.

1. Dengue. 2. Pacientes. 3. Tratamiento. 4. Guía. 5. Américas. I. Título.

ISBN 978-92-75-31890-4

(Clasificación NLM: WC680)

©Organización Panamericana de la Salud, 2016. Todos los derechos reservados.

La Organización Panamericana de la Salud dará consideración a las solicitudes de autorización para reproducir o traducir, íntegramente o en parte, alguna de sus publicaciones. Las solicitudes deberán dirigirse al Departamento de Comunicaciones, Organización Panamericana de la Salud, Washington, D.C., EE. UU. ([www.paho.org/permissions](http://www.paho.org/permissions)). El Departamento de Enfermedades Transmisibles y Análisis de Salud podrá proporcionar información sobre cambios introducidos en la obra, planes de reedición, y reimpressiones y traducciones ya disponibles.

Las publicaciones de la Organización Panamericana de la Salud están acogidas a la protección prevista por las disposiciones sobre reproducción de originales del Protocolo 2 de la Convención Universal sobre Derecho de Autor. Reservados todos los derechos.

Las denominaciones empleadas en esta publicación y la forma en que aparecen presentados los datos que contiene no implican, por parte de la Secretaría de la Organización Panamericana de la Salud, juicio alguno sobre la condición jurídica de países, territorios, ciudades o zonas, o de sus autoridades, ni respecto del trazado de sus fronteras o límites.

La mención de determinadas sociedades mercantiles o de nombres comerciales de ciertos productos no implica que la Organización Panamericana de la Salud los apruebe o recomiende con preferencia a otros análogos. Salvo error u omisión, las denominaciones de productos patentados llevan en las publicaciones de la OPS letra inicial mayúscula.

La Organización Panamericana de la Salud ha adoptado todas las precauciones razonables para verificar la información que figura en la presente publicación, no obstante lo cual, el material publicado se distribuye sin garantía de ningún tipo, ni explícita ni implícita. El lector es responsable de la interpretación y el uso que haga de ese material, y en ningún caso la Organización Panamericana de la Salud podrá ser considerada responsable de daño alguno causado por su utilización.

Presentación .....	ix
Metodología.....	xi
Agradecimiento .....	xiii
Abreviaturas y Siglas .....	xiv
Introducción.....	1
1. Dengue: historia natural de la enfermedad .....	3
1.1 Descripción .....	3
1.2 Curso de la enfermedad .....	4
1.2.1 Fase febril .....	4
1.2.2 Fase crítica .....	5
1.2.3 Fase de recuperación .....	7
2. Clasificación según la gravedad del dengue.....	9
2.1 Dengue sin signos de alarma .....	12
2.2 Dengue con signos de alarma.....	12
2.3 Dengue grave .....	15
3. Atención médica y tratamiento del caso .....	19
3.1 Generalidades .....	19
3.2 Atención primaria y secundaria.....	20
3.3 Centros de referencia.....	21
3.4 Recursos.....	22
3.5 Educación y capacitación.....	23
4. Dengue asociado a otras afecciones o condiciones especiales (embarazada, neonato, niño de corta edad y adulto mayor) .....	25
4.1 Dengue y embarazo .....	25
4.2 Dengue del recién nacido y el lactante.....	27
4.3 Dengue del adulto mayor .....	28
4.4 Infecciones asociadas .....	29
4.5 Hipertensión arterial .....	29

4.6	Diabetes mellitus .....	30
4.7	Insuficiencia renal aguda .....	30
4.8	Enfermedades osteoarticulares y administración de anticoagulantes .....	31
4.9	Equilibrio electrolítico .....	31
5.	Recomendaciones para el tratamiento .....	33
5.1	Pasos del abordaje de los pacientes con dengue .....	33
5.1.1	Paso 1: evaluación general .....	33
5.1.2	Paso 2: diagnóstico y evaluación de la fase y gravedad de la enfermedad .....	34
5.1.3	Paso 3: tratamiento .....	35
5.2	Tratamiento según grupo (A, B1, B2 y C) .....	36
5.2.1	Grupo A: pacientes que pueden ser tratados en el hogar ..	36
5.2.2	Grupo B1: dengue sin signos de alarma más afección asociada o riesgo social .....	37
5.2.3	Grupo B2: Dengue con signos de alarma .....	37
5.2.4	Grupo C: dengue grave .....	39
5.2.5	Tratamiento del choque por dengue .....	40
5.2.6	Tratamiento de las complicaciones hemorrágicas .....	42
5.2.7	Tratamiento de la sobrecarga de volumen .....	45
5.2.8	Otras complicaciones del dengue .....	47
5.3	Atención de apoyo y terapia adyuvante .....	47
5.4	Algoritmo de intervención y atención de los casos de dengue .....	47
6.	Directrices para la organización de los servicios de salud en situaciones de brote o de epidemia de dengue .....	55
6.1	Atención primaria .....	58
6.1.1	Organización del trabajo .....	58
6.1.2	Estructura de servicio .....	59
6.1.3	Apoyo diagnóstico .....	60
6.2	Unidades de urgencia .....	61
6.2.1	Organización de la atención .....	61
6.2.2	Organización del trabajo .....	62

6.2.3 Apoyo diagnóstico .....	62
6.3 Unidades de dengue .....	63
6.3.1 Características asistenciales .....	63
6.3.2 Organización y apoyo de los servicios .....	63
6.3.3 Recursos humanos .....	64
6.4 Atención hospitalaria .....	64
6.4.1 Recomendaciones .....	65
6.4.2 Necesidades de los servicios de hospitalización.....	66
6.4.3 Apoyo diagnóstico .....	66
6.5 Plan de contingencia hospitalaria .....	67
7. Vigilancia epidemiológica .....	69
8. Laboratorio .....	73
8.1 El agente .....	73
8.2 Tipos de infección.....	73
8.3 Métodos de diagnóstico: directos e indirectos .....	74
8.3.1 Métodos de diagnóstico directos .....	77
8.3.2 Métodos de diagnóstico indirectos .....	78
8.4 Diagnóstico de laboratorio para el manejo clínico del caso .....	81
8.5 Vigilancia del dengue en el laboratorio .....	81
8.5.1 Algoritmo diagnóstico en la vigilancia de laboratorio .....	83
8.6 Principales dificultades y retos de la vigilancia de laboratorio .....	86
8.7 Función de los laboratorios nacionales, las redes de laboratorios nacionales y los centros colaboradores de la OPS/OMS en la Región .....	87
9. Referencias .....	89
10. Anexos .....	107
Anexo A. Algoritmo utilizado en la búsqueda de evidencia .....	107
Anexo B. PRISMA 2009, diagrama de flujo .....	108
Anexo C. Profesionales involucrados en la elaboración de la guía clínica .....	109

Anexo D. Buenas y malas prácticas clínicas .....	110
Anexo E. Diagnósticos diferenciales del dengue.....	107
Anexo F. Diagnóstico diferencial de fiebre del dengue y la fiebre chikungunya.....	112
Anexo G. Signos de alarma .....	112
Anexo H. Estado hemodinámico: secuencia de cambios hemodinámicos .....	113
Anexo I. Tabla de presión arterial media de mujer y hombres de 1 semana a 18 años de edad .....	114
Anexo J. Escala de Glasgow .....	116
Anexo K. Escala de coma de Blantyre (para niños) .....	116
Anexo L. Criterios de hospitalización y observación .....	117
Anexo M. Criterios de alta .....	118
Anexo N. Ficha para la evaluación de pacientes con dengue atendidos en el hogar e informe de los hallazgos en los controles médicos subsiguientes .....	119
Anexo O. Elección de líquidos intravenosos para la reanimación .....	114
Anexo P. Cálculo de líquidos intravenosos de mantenimiento. ....	120
Anexo Q. Estimación de las necesidades de líquidos .....	120
Anexo R. Esquema de mantenimiento de líquidos por hora, para pacientes obesos o con sobrepeso .....	121
Anexo S. Peso corporal ideal estimado para pacientes obesos o con sobrepeso .....	122
Anexo T. Clasificación de riesgo para sangrar por trombocitopenia .....	122
Anexo U. Tabla de medicamentos inotrópicos y vasoactivos .....	123

**Estrategia Regional de Gestión Integrada para la prevención y control del dengue en las Américas, 2015**





Para enfrentar la compleja situación planteada por el dengue en las Américas y en el mundo; en el 2003 la Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud (OPS/OMS) con la participación de los países miembros, elaboró la Estrategia de Gestión Integrada para la prevención y control del dengue en las Américas (EGI-Dengue) la cual afronta la situación del dengue a través de los siguientes componentes: laboratorio, comunicación social, epidemiología, manejo integrado de vectores, medio ambiente y atención al paciente. Este último componente es vital, por esta razón la Organización le ha asignado un carácter prioritario y se logró elaborar la primera edición de las *Guías de atención para enfermos de dengue en la región de las Américas* publicada en el 2010, que se basa en el documento que con el mismo propósito editó la OMS en el 2009. Luego de adoptar la información de esa primera edición en las Américas, se realizó un extenso trabajo de capacitación del personal de salud, específicamente en el diagnóstico oportuno, clasificación y manejo de casos, con mayor énfasis en la atención primaria. Actualmente, han surgido avances en materia de procedimientos diagnósticos y manejo clínico, que hacen necesario actualizar la información relacionada con la atención de los pacientes con dengue.

Esta segunda edición de *Dengue: guías para la atención de enfermos en la Región de las Américas* incluye información sobre las manifestaciones clínicas de la enfermedad, su atención, tratamiento, bases de la vigilancia epidemiológica y el diagnóstico por laboratorio. Además incorpora nueva información para la reorganización de los servicios de salud en situaciones de brote o epidemia, que son de gran utilidad para los gerentes de las unidades de salud. La guía contempla la experiencia propia de este continente y tiene un fundamento sólido en la evidencia del más alto nivel científico.

La OPS/OMS ofrece a los países y territorios de las Américas esta segunda edición, en el momento en que otras arbovirosis (chikungunya y Zika) se han introducido en la Región, por lo cual cada vez es más imprescindible contar con el diagnóstico oportuno y correcto de los casos de dengue, así como un seguimiento clínico adecuado. La guía puesta en sus manos es una herramienta esencial para que el personal de salud pueda abordar correctamente la atención de los casos de dengue que se presentan a diario en nuestros países, y tiene la finalidad de prevenir la progresión de los casos a las formas graves del dengue y evitar así las muertes causadas por la enfermedad.



Dr. Marcos A. Espinal

Director Enfermedades Transmisibles y Análisis de Salud



La presente guía clínica está basada en la publicación *Dengue: guías para el diagnóstico, tratamiento, prevención y control* (1) de la Organización Mundial de la Salud (OMS) editada en 2009 y ha sido adaptada para la Región de las Américas. Se ha incorporado nueva información general sobre aspectos relevantes del dengue que no se habían incluido en la edición previa. Sin embargo, esta nueva información no modifica ningún aspecto de las recomendaciones sobre tratamiento de la guía de la OMS de 2009, mencionada anteriormente.

**Grupos de trabajo.** La elaboración de la guía estuvo a cargo de los miembros del Grupo Técnico Internacional de Expertos en Dengue (GT-Dengue) y fue coordinada por el Programa Regional de Dengue de la OPS/OMS. Dado que la guía contempla aspectos clínicos, epidemiológicos, de laboratorio y de gestión, se conformaron cuatro grupos de trabajo, cada uno coordinado por un experto del GT-Dengue en el tema específico. En 2012, se llevó a cabo una reunión del GT-Dengue en Bolivia para revisar en detalle el contenido del documento. La revisión y edición final estuvo a cargo de los técnicos del Programa Regional de Dengue de la OPS/OMS.

**Inclusión de nueva evidencia científica.** Se incluye aquí la evidencia científica y las recomendaciones contenidas en el documento editado en 2009 por la OMS (1). Para las nuevas secciones de la guía, es decir, dengue asociado a otras afecciones o condiciones especiales (embarazo, el neonato, niño de corta edad y el anciano) fue fundamental revisar la bibliografía existente. En tales secciones no se modifica el tratamiento ni el diagnóstico del dengue, solo se ofrece información pertinente a los factores de riesgo de gravedad y mortalidad por la infección, motivo por el cual no se elaboraron tablas con los datos probatorios según la metodología sugerida por el grupo GRADE (2) y por el manual metodológico para elaboración de guías de la OMS (3).

La metodología empleada por los miembros del GT-Dengue para elaborar el documento abarcó una búsqueda sistemática de la bibliografía para adquirir, actualizar y suplementar la información de los nuevos capítulos. Para ello, se estructuró una búsqueda avanzada mediante descriptores y palabras clave asociadas en diversas bases de datos, tales como PubMed, Lilacs y Cochrane (Anexo A). Es importante aclarar que no se realizó una revisión sistemática. Habiendo considerado que la guía de OMS fue publicada en 2009, la búsqueda de datos probatorios para esta segunda edición se restringió a los cinco años más recientes (hasta abril de 2015). Se dio prioridad a los estudios con mayor grado de evidencia (meta-análisis, revisiones sistemáticas, ensayos clínicos controlados aleatorios, estudios de cohorte y estudios de casos y controles). Se incluyeron estudios relacionados a dengue en el adulto mayor, en el embarazo, en el recién nacido y lactante y estudios dirigidos a evaluar factores de riesgo asociados a la

gravedad y a la muerte por dengue en los grupos de población mencionados. Se detectaron 22 estudios (4-25), que fueron evaluados y sus hallazgos incorporados en los nuevos capítulos. La nueva información científica encontrada y evaluada no indicó que fuera necesario modificar lo recomendado por la OMS en 2009 respecto a la atención y el tratamiento de los casos de dengue (1). La estrategia de la búsqueda se puede encontrar en anexo A y el resumen de la metodología, en el diagrama de flujo Prisma, en anexo B.

Esta segunda edición de las Guías para la atención del dengue fue elaborada y revisada por la Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud (OPS/OMS) y el Grupo Técnico Internacional expertos en dengue (GT-Dengue), como parte de los procesos de fortalecimiento en prevención y control del dengue que sean pertinentes a las Américas.

El equipo revisor de este documento estuvo constituido por los siguientes: Dra. Anabelle Alfaro (GT-Dengue, Caja Costarricense del Seguro Social), Dra. María Guadalupe Guzmán (GT-Dengue, Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kouri"), Dr. Eric Martínez (GT-Dengue, Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kouri"), el Dr. Daniel Pizarro (GT-Dengue), Dr. Ernesto Pleités (GT-Dengue, Hospital Benjamín Bloom) y los doctores Gamaliel Gutiérrez, Dr. Franklin Hernández, Pilar Ramón-Pardo y Dr. José Luis San Martín, todos de la OPS/OMS.

La OPS/OMS agradece de manera especial a todas las personas que de una u otra manera compartieron sus conocimientos para la elaboración de este documento. En el anexo C figura una lista detallada de estos colaboradores.

## ABREVIATURAS Y SIGLAS

AINE	antiinflamatorios no esteroideos
ALT	alanina amino transferasa
AST	aspartato amino transferasa
CDC	Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (Estados Unidos)
DCSA	dengue con signos de alarma
DENCO	Dengue and Control Study - multicountry study (Dengue y estudio de control- estudio de múltiples países)
DENV	virus del dengue
DG	dengue grave
DSSA	dengue sin signos de alarma
EGDengue	Estrategia de Gestión Integrada para la Prevención y Control del dengue
ELISA	ensayo por inmunoadsorción ligado a enzimas
FD	fiebre del dengue
FDA	Administración de Drogas y Alimentos (Estados Unidos)
FHD	fiebre hemorrágica del dengue o dengue hemorrágico
GRADE	Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (Calificación de las Recomendaciones, Valoración, Desarrollo y Evaluación)
GT-Dengue	Grupo Técnico Internacional de expertos en dengue
HELLP	síndrome de HELLP (Anemia hemolítica, elevación de enzimas hepáticas y trombocitopenia)
IFI	inmunofluorescencia indirecta (prueba de)
IgA	inmunoglobulina A
IgE	inmunoglobulina E
IgG	inmunoglobulina G
IgM	inmunoglobulina M
IH	inhibición de la hemaglutinación
iv	Intravenoso

kg	kilogramos
MAC-ELISA	ELISA de captura de anticuerpos
mg	miligramo
ml	mililitro
mmHg	milímetros de mercurio
NS1	proteína no estructural 1
OMS	Organización Mundial de la Salud
OPS	Organización Panamericana de la Salud
OR	razón de productos cruzados (odds ratio)
PAM	presión arterial media
PD	presión diastólica
PS	presión sistólica
PT	prueba de torniquete
RELDA	Red de Laboratorios de Dengue de las Américas
RR	riesgo relativo
RT-PCR	reacción en cadena de polimerasa - transcriptasa inversa
SIU/SUS	Sistema de Información y Estadísticas del Sistema Único de Salud (Brasil)
TDR	Programa Especial para Investigación y Capacitación en Enfermedades Tropicales de la OMS
TP	tiempo de protrombina
TPTa	tiempo parcial de tromboplastina activada
UCI	unidad de cuidados intensivos
VIH	virus de inmunodeficiencia humana

# REGIÓN DE LAS AMÉRICAS



El dengue es una enfermedad causada por un arbovirus, del cual existen cuatro serotipos relacionados (DENV-1, DENV-2, DENV-3 y DENV-4) y es la virosis humana transmitida por artrópodos más importante. Constituye un problema de salud mundialmente importante. Se estima que 3.000 millones de personas viven en zonas donde hay riesgo de contraer dengue y que, aproximadamente, se dan unas 390 millones de infecciones (96 millones de ellas sintomáticas) y 20,000 muertes por dengue al año (26). En la Región de las Américas, el dengue representa uno de los principales motivos de consulta médica en las unidades de salud y, ante el hecho de que no hay un tratamiento específico para la enfermedad, es necesario contar con guías clínicas que permitan atender correctamente a los casos. El uso adecuado de estas pautas por personal entrenado ha reducido enormemente la tasa de letalidad por esta infección, que actualmente es de menos de 1% en las Américas.

Esta segunda edición de las *Guías de atención para enfermos [de dengue] en la Región de las Américas* ha sido adaptada de la guía clínica que con el mismo propósito publicó la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 2009. La adaptación estuvo a cargo de médicos clínicos miembros del Grupo Técnico Internacional de expertos en dengue (GT-Dengue). El documento trata diversos aspectos de las manifestaciones clínicas y fases de la enfermedad, su clasificación de gravedad, elementos de la atención médica y tratamiento del paciente según su condición clínica. Además, se incorporan nuevos elementos del abordaje de la enfermedad que no se contemplaron en la primera edición, tales como; dengue en el embarazo, en el recién nacido y en el adulto mayor, así como dengue y la presencia de enfermedades concomitantes (infecciones asociadas, hipertensión arterial, diabetes mellitus, insuficiencia renal aguda y enfermedades osteoarticulares). También aborda elementos relacionados con la vigilancia epidemiológica, el agente etiológico, el diagnóstico por laboratorio y la reorganización de los servicios de salud en situaciones de brote o epidemia en las diferentes esferas de la atención médica. Todos los elementos descritos hacen que esta segunda edición proporcione los componentes de un abordaje integral de la enfermedad por dengue.

La finalidad de este documento es que el personal de salud, incluidos médicos, residentes, personal de enfermería, estudiantes de medicina y enfermería, laboratoristas, epidemiólogos y gerentes de unidades de salud hagan un uso práctico de ella y que sirva de herramienta para tratar los casos de dengue de manera más oportuna y correcta, desde la atención primaria de salud hasta las unidades especializadas de segundo y tercer nivel. El propósito fundamental de esta guía es evitar las muertes por dengue. Los mayores beneficiarios serán los niños, las embarazadas y los adultos y adultos mayores afectados por la enfermedad.



# 1. DENGUE: HISTORIA NATURAL DE LA ENFERMEDAD



## 1.1. Descripción

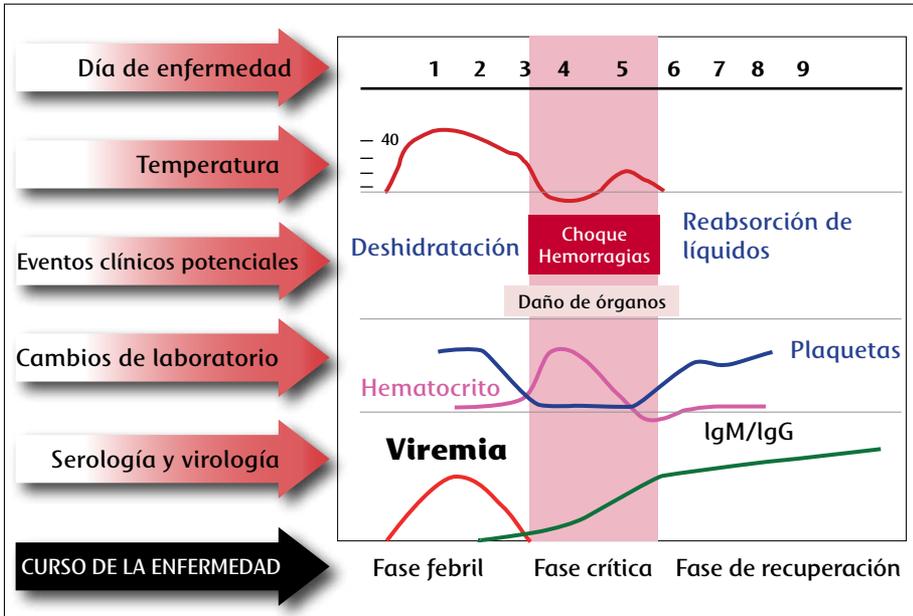
El dengue es una enfermedad infecciosa sistémica y dinámica. La infección puede cursar de forma asintomática o manifestarse con un espectro clínico amplio, que incluye manifestaciones graves y no graves (27). Después del período de incubación (de 4 a 10 días), la enfermedad comienza abruptamente y pasa por tres fases: febril, crítica y de recuperación (Figura 1).

Para una enfermedad que es compleja en sus manifestaciones, el tratamiento es relativamente simple, barato y muy eficaz para salvar vidas, siempre y cuando se intervenga de manera correcta y oportuna. La clave está en detectarla temprano y tener una comprensión de los problemas clínicos que pueden presentarse en las diferentes fases, para así abordar los casos de manera racional y dar una buena respuesta clínica. En el anexo D se resumen las buenas y malas prácticas clínicas.

Las actividades - las decisiones de gestión, clasificación de los pacientes (triaje) y tratamiento en los servicios primarios y secundarios de atención, donde los pacientes son vistos y evaluados inicialmente, son determinantes fundamentales en el resultado clínico del dengue. Una buena atención primaria no solo reduce el número de hospitalizaciones innecesarias, sino que también salva la vida de los pacientes con dengue. La notificación temprana de los casos de dengue atendidos en los niveles primario y secundario es indispensable para detectar los brotes y dar inicio a una respuesta oportuna. Para ello, es importante realizar un diagnóstico diferencial correcto (Anexo E y F).

## 1.2. Curso de la enfermedad

Figura 1. Dengue, curso de la enfermedad



Adaptado de Yip WCL, et al 1980 (28).

### 1.2.1 Fase febril

Generalmente, los pacientes desarrollan fiebre alta y repentina, que puede ser bifásica. Habitualmente, la fase febril aguda dura de 2 a 7 días y suele acompañarse de enrojecimiento facial, eritema, dolor corporal generalizado, mialgia, artralgia, cefalea y dolor retroorbitario (27). Algunos pacientes pueden presentar odinofagia e hiperemia en faringe y conjuntivas. Los trastornos gastrointestinales (anorexia, náuseas, vómito y evacuaciones líquidas) son comunes. En la fase febril temprana puede ser difícil distinguir clínicamente el dengue de otras enfermedades febriles agudas (29). Una prueba de torniquete (PT) positiva en esa fase indica un aumento de la probabilidad de que los pacientes tengan dengue, aun cuando hasta 21% de los casos PT positiva luego no tengan dengue confirmado (30, 31). Además, al comienzo de la etapa febril, esas características clínicas son indistinguibles entre los casos de dengue y los que más tarde evolucionan a dengue grave; la PT por sí misma no es útil para diferenciarlos (31, 32). Por lo tanto, la vigilancia de los signos de alarma y de otros parámetros clínicos (Anexo G, H e I) es crucial para el reconocimiento de la progresión a la fase crítica.

A los pocos días del inicio de la enfermedad pueden presentarse manifestaciones hemorrágicas menores, como petequias y equimosis en la piel. Asimismo puede

haber un aumento del tamaño del hígado, que puede ser doloroso a la palpación (27). La primera anomalía del hemograma es una disminución progresiva del recuento total de glóbulos blancos (30, 33), que debe poner al médico sobre alerta, dada la alta probabilidad de infección por dengue (34). La bradicardia relativa es común en esta fase, ya que la fiebre no eleva sustancialmente la frecuencia cardíaca (35).

### **1.2.2 Fase crítica**

Cuando en algunos pacientes en los primeros 3 a 7 días de la enfermedad la temperatura desciende y se mantiene a 37,5 °C o menos, por lo general, puede haber un aumento de la permeabilidad capilar; paralelamente, incrementan los niveles de hematocrito (36). Esto marca el comienzo de la fase crítica, o sea, el de las manifestaciones clínicas debidas a la extravasación de plasma, que por lo general dura de 24 a 48 horas y puede asociarse con hemorragia de la mucosa nasal (epistaxis) y de las encías (gingivorragia), así como con sangrado transvaginal en mujeres en edad fértil (metrorragia o hipermenorrea) (36). No hay pruebas de que el virus infecte las células endoteliales (37) y solamente se han encontrado cambios inespecíficos en los estudios histopatológicos de carácter microvascular (38, 39). El fenómeno de la permeabilidad microvascular y los mecanismos tromborregulatorios se deben a causas inmunopatogénicas que no están totalmente explicadas, pero la información de la cual se dispone sugiere una interrupción transitoria de la función de membrana del glucocáliz endotelial (40, 41).

La leucopenia con neutropenia y linfocitosis con 15% a 20% de formas atípicas, seguida de una rápida disminución del recuento de plaquetas, suele preceder la extravasación de plasma (30). En este punto, los pacientes sin un gran aumento de la permeabilidad capilar mejoran, mientras que aquellos con mayor permeabilidad capilar pueden empeorar como resultado de la pérdida de volumen plasmático y llegar a presentar signos de alarma. Si no se restaura la volemia de manera oportuna y correcta, "pocas horas después" esos pacientes suelen presentar signos clínicos de hipoperfusión tisular y choque hipovolémico. El derrame pleural y la ascitis pueden detectarse clínicamente en función del grado de pérdida de plasma y del volumen de los líquidos administrados. La radiografía de tórax, la ecografía abdominal o ambas son herramientas útiles para el diagnóstico temprano de derrames en las cavidades serosas, así como del engrosamiento de la pared de la vesícula biliar producido por la misma causa (42). La progresión de la intensidad de la extravasación de plasma se refleja también en un incremento progresivo de los niveles del hematocrito; esto repercute en la hemodinámica del paciente que, en una primera etapa, puede durar horas y expresarse en alteración de la presión arterial por estrechamiento de la presión arterial diferencial o presión de pulso, acompañada de taquicardia y de otros signos iniciales de choque, sin caída de la tensión arterial. Entre los niños es más

importante determinar alteraciones del estado mental (irritabilidad o letargo) y taquipnea, además de taquicardia. En una segunda etapa, el paciente puede cursar con franca descompensación hemodinámica, caída de la presión sistólica, de la presión arterial media y choque, que pueden agravarse por la presencia de alteración miocárdica en algunos pacientes.

El choque ocurre cuando se pierde un volumen crítico de plasma por extravasación y, por lo general, es precedido por signos de alarma. Cuando se produce el choque, la temperatura corporal puede estar por debajo de lo normal. Si el período de choque es prolongado o recurrente, produce hipoperfusión de órganos, con hipoxia y deterioro progresivo del paciente. Puede, entonces, presentarse un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica y daño orgánico múltiple, que se acompañan de acidosis metabólica y coagulopatía de consumo.

Los signos y síntomas señalados anteriormente pueden conducir a hemorragia grave que causa disminución del hematocrito, leucocitosis y agravamiento del estado de choque. Las hemorragias en esta fase se presentan principalmente en el aparato digestivo (hematemesis, melena), pero pueden afectar también los pulmones, el sistema nervioso central o cualquier otro órgano. Cuando la hemorragia es grave, en lugar de leucopenia puede observarse leucocitosis. Con menor frecuencia, la hemorragia profusa también puede aparecer sin extravasación de plasma evidente o choque.

Algunos pacientes con dengue pueden tener varios órganos afectados desde las fases tempranas de la infección por acción directa del virus, por apoptosis y por otros mecanismos, que pueden causar encefalitis, hepatitis, miocarditis y nefritis; anteriormente esos se describían como casos atípicos; estos casos pueden presentar daño grave de órganos (43). El riñón, los pulmones y los intestinos también podrían sufrir daños por la misma causa, así como el páncreas, aunque aún se dispone de poca información sobre la repercusión en ese último órgano (44, 45).

Los pacientes que mejoran después de la caída de la fiebre se consideran casos de dengue sin signos de alarma (DSSA). Al final de la fase febril, algunos pacientes pueden evolucionar a la fase crítica de fuga de plasma sin que se resuelva la fiebre, que desaparecerá algunas horas después. En estos pacientes, deben usarse la presencia de signos de alarma y los cambios en el recuento sanguíneo completo para detectar el inicio de la fase crítica y extravasación del plasma (46).

Los pacientes que empeoran con la caída de la fiebre y presentan signos de alarma son casos de dengue con signos de alarma (DCSA) (Anexo G). Esos pacientes casi siempre se recuperan con la rehidratación intravenosa temprana. No obstante, algunos casos que no reciben tratamiento oportuno y adecuado, ya sea porque consultan tardíamente al centro de tratamiento, porque no son diagnosticados tempranamente, porque se le administran soluciones inadecuadas (en composición, volumen, velocidad) o porque no tienen seguimiento del

personal de salud durante las diferentes etapas de la enfermedad, son los que corrientemente evolucionan a las formas graves de la enfermedad (numeral 2.3).

### **1.2.3 Fase de recuperación**

Cuando el paciente sobrevive la fase crítica, pasa a la fase de recuperación, que es cuando tiene lugar una reabsorción gradual del líquido extravasado, que retorna del compartimiento extravascular al intravascular. Esta etapa de reabsorción de líquidos puede durar de 48 a 72 horas. En estos casos, mejora del estado general, se recupera el apetito, mejoran los síntomas gastrointestinales, se estabiliza el estado hemodinámico y aumenta la diuresis. Algunas veces puede presentarse una erupción tardía denominada “islas blancas en un mar rojo” acompañada de prurito generalizado (46, 47). Durante esa etapa pueden presentarse bradicardia sinusal y alteraciones electrocardiográficas (35).

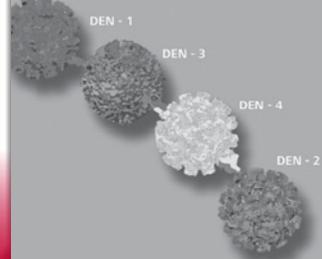
El hematocrito se estabiliza o puede ser más bajo debido al efecto de dilución causado por el líquido reabsorbido. Normalmente, el número de glóbulos blancos comienza a subir con el aumento de los neutrófilos y la disminución de los linfocitos (34). La recuperación del número de plaquetas suele ser posterior a la de los glóbulos blancos. El número de plaquetas circulantes incrementa rápidamente en la fase de recuperación y, a diferencia de otras enfermedades, ellas mantienen su actividad funcional eficiente.

La dificultad respiratoria, el derrame pleural y la ascitis masiva se pueden producir en cualquier momento de la fase crítica o de recuperación, generalmente asociados a la administración de líquidos intravenosos excesiva, muy rápida o cuando la misma se ha prolongado más allá del fin de la etapa de extravasación de plasma o fase crítica. Ese fenómeno también se puede presentar en pacientes con alteración renal, miocárdica o pulmonar por dengue o en aquellos con nefropatía o miocardiopatía anteriores y representa la causa principal de insuficiencia cardíaca congestiva o edema pulmonar o ambas. En pacientes con choque hipovolémico de otro origen esos efectos indeseables en el pulmón se han asociado a la utilización de solución salina y no se ha observado cuando se administra lactato de Ringer (48). Las complicaciones clínicas durante las diferentes fases del dengue, se resumen en el cuadro 1.

**Cuadro 1. Problemas clínicos en las fases febril, crítica y de recuperación del dengue**

<b>Fase</b>	<b>Problema clínico</b>
Febril	Deshidratación. La fiebre alta puede asociarse a trastornos neurológicos y convulsiones en niños.
Crítica	Choque por la extravasación de plasma; hemorragias graves, compromiso grave de órganos.
Recuperación	Hipervolemia (si el tratamiento intravenoso con líquidos ha sido excesivo o se ha extendido en esta fase).

## 2. CLASIFICACIÓN SEGÚN LA GRAVEDAD DEL DENGUE



El dengue es una sola enfermedad con presentaciones clínicas diferentes y, a menudo, con evolución y resultados impredecibles (27). La clasificación según la gravedad tiene un gran potencial práctico para el médico tratante, para decidir dónde y con qué intensidad se debe observar y tratar al paciente (es decir, el triaje, especialmente útil en los brotes). Así se obtiene una notificación de casos más compatible con el sistema de vigilancia epidemiológica nacional e internacional y como una medida final, para las pruebas de vacunas y medicamentos contra el dengue.

La clasificación actual de la OMS (2009) considera dos categorías: dengue y dengue grave (Figura 2) (1). Esa clasificación surgió a partir de múltiples críticas y discrepancias con la clasificación anterior en las categorías de fiebre del dengue (FD) y fiebre hemorrágica del dengue (FHD) con sus cuatro grados de gravedad (49), porque no permitía clasificar un alto número de casos de dengue confirmados por el laboratorio. Eso era una limitación para la vigilancia epidemiológica, porque su propio nombre hacía pensar, erróneamente, que la gravedad de la enfermedad guardaba relación con el sangrado y no con la extravasación de plasma, que es lo que efectivamente ocurre (32, 50, 51). Esa clasificación también era difícil, si no imposible de aplicar en todas las situaciones, ya que precisaba respaldo de laboratorio, inexistente en la mayoría de las unidades de servicios de salud, sobre todo en la atención primaria, donde precisamente debía atenderse a la mayoría de los casos febriles durante un brote epidémico (32).

Además, gran parte de las veces el caso solo podía clasificarse al final, cuando cumplía todos los criterios de la definición, por lo tanto, el diagnóstico se realizaba cuando las complicaciones ya estaban presentes, o sea, retrospectivamente. Asimismo, se generalizó el error de considerar que la fiebre del dengue era benigna y la fiebre hemorrágica del dengue, su forma grave, lo cual no siempre reflejaba la realidad (52). La gravedad resultante de la alteración de los órganos se atribuía a la FD y muchos de los casos de FHD no eran tan graves como se creía ni necesitaban los recursos humanos y materiales que su nombre hacía pensar (53). Así también se generaron errores en la vigilancia epidemiológica de la enfermedad (32, 54).

**Figura 2. Clasificación modificada de la gravedad del dengue, OPS/OMS**

<b>Dengue sin signos de alarma - DSSA</b>	<b>Dengue con signos de alarma - DCSA</b>	<b>Dengue grave - DG</b>
<p>Persona que vive o ha viajado en los últimos 14 días a zonas con transmisión de dengue y presenta fiebre habitualmente de 2 a 7 días de evolución y 2 o más de las siguientes manifestaciones:</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Náuseas / vómitos</li><li>2. Exantema</li><li>3. Cefalea / dolor retroorbitario</li><li>4. Mialgia / artralgia</li><li>5. Petequias o prueba del torniquete (+)</li><li>6. Leucopenia</li></ol> <p>También puede considerarse caso todo niño proveniente o residente en zona con transmisión de dengue, con cuadro febril agudo, usualmente entre 2 a 7 días y sin foco aparente.</p>	<p>Todo caso de dengue que cerca de y preferentemente a la caída de la fiebre presenta uno o más de los siguientes signos:</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Dolor abdominal intenso o dolor a la palpación del abdomen</li><li>2. Vómitos persistentes</li><li>3. Acumulación de líquidos (ascitis, derrame pleural, derrame pericárdico)</li><li>4. Sangrado de mucosas</li><li>5. Letargo / irritabilidad</li><li>6. Hipotensión postural (lipotimia)</li><li>7. Hepatomegalia &gt;2 cm</li><li>8. Aumento progresivo del hematocrito</li></ol>	<p>Todo caso de dengue que tiene una o más de las siguientes manifestaciones:</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Choque o dificultad respiratoria debido a extravasación grave de plasma. Choque evidenciado por: pulso débil o indetectable, taquicardia, extremidades frías y llenado capilar &gt;2 segundos, presión de pulso <math>\leq 20</math> mmHg; hipotensión en fase tardía.</li><li>2. Sangrado grave: según la evaluación del médico tratante (ejemplo: hematemesis, melena, metrorragia voluminosa, sangrado del sistema nervioso central (SNC))</li><li>3. Compromiso grave de órganos, como daño hepático (AST o ALT <math>\geq 1000</math> UI), SNC (alteración de conciencia), corazón (miocarditis) u otros órganos</li></ol>

Requieren observación estricta e intervención médica inmediata

A partir de los resultados de un estudio sobre el dengue y su control (*Dengue and Control – Multicountry [DENCO]*), sobre casi 2.000 casos confirmados de dengue de ocho países y dos continentes y luego de sucesivas reuniones de especialistas de varios países (en Heidelberg, Alemania y Ginebra, Suiza), quedaron establecidas las dos formas de una misma enfermedad, según su gravedad: dengue y dengue grave (55). El dengue con signos de alarma se describe en detalle en este documento porque son muchos los casos con esas características, que marcan el inicio de la forma grave de la enfermedad y se manifiesta en fuga capilar. Ese último signo es una alerta sobre la posibilidad real de que la enfermedad evolucione a dengue grave y, por tanto, permite intervenir oportunamente y prevenir los casos de choque y otras manifestaciones graves del dengue.

En 2009, el Programa Regional de Dengue de la OPS/OMS, con el apoyo de un grupo de expertos de la Región de las Américas, hizo propia la clasificación de la OMS del mismo año y la incorporó a las guías para la atención de enfermos de dengue en la Región de las Américas (56). Después de cinco años de haber sido recomendada, esa clasificación de dengue ha sido incorporada a las guías nacionales de la mayoría de los países de América Latina y el Caribe y ha mostrado ser mejor para el manejo clínico de los pacientes (52, 57). En particular, han mejorado la detección temprana de los casos graves y de los que requieren atención especial, por cuanto están evolucionando o podrían llegar a ser de mayor gravedad (signos de alarma). Así, el diagnóstico y tratamiento pueden hacerse con más anticipación y sin la dependencia del laboratorio que exigía la clasificación de 1997. Las ventajas señaladas han sido avaladas por un estudio multicéntrico realizado en 18 países y por otros estudios (6, 13, 14, 52, 58, 59).

La nueva clasificación también hace más fácil y eficaz la vigilancia epidemiológica por su utilidad y sencillez, ya que se puede aplicar en el ámbito de la atención primaria de salud y no solamente en hospitales y centros con determinado desarrollo tecnológico (32, 60). Puede utilizarse también en el trabajo de los epidemiólogos dedicados a la vigilancia del dengue, pues refleja el curso natural de la enfermedad, desde sus formas leves hasta las graves y cubre la totalidad de las manifestaciones clínicas sin subestimar la carga de enfermedad. Con la clasificación anterior se omitía hasta 32% de los casos graves (6, 61). Al mismo tiempo, al normalizar la vigilancia se resuelve el antiguo problema que surgía de aplicar diferentes clasificaciones de casos en los países, lo cual impedía hacer comparaciones (6, 62).

En resumen, las siguientes son ventajas de la nueva clasificación:

- 1) Es prospectiva y permite al médico tratante dar seguimiento al enfermo durante su evolución clínica (63).
- 2) Es completa, pues incluye a todos los enfermos graves y potencialmente graves mediante la detección de los signos de alarma (6, 52, 59).
- 3) Es anticipatoria (64).

No obstante, es necesario tomar algunas medidas para superar las limitaciones de esta clasificación señaladas por algunos investigadores (65, 66), entre ellas: perfeccionar la vigilancia a partir de conceptos actuales, de modo de hacerla integral, proactiva e integradora del trabajo local, nacional y regional; ampliar la aplicación de la clasificación a todas las situaciones y esferas del sistema de salud y no limitar su uso a hospitales o centros regionales dotados de más recursos humanos y materiales; hacer de la atención primaria el principal sitio para la atención de los enfermos con dengue y de esa manera descongestionar el subsistema de hospitalización y aumentar el número de camas disponibles para enfermos con dengue grave, y reordenar los servicios durante las epidemias (clasificación de pacientes, urgencias, servicios de atención, laboratorio, transporte sanitario y otros componentes) (65).

## **2.1. Dengue sin signos de alarma**

La descripción clínica del dengue sin signos de alarma coincide con lo señalado para la fase febril del dengue (numeral 1.2.1). Este cuadro clínico suele ser muy florido y “típico” en los adultos, quienes pueden presentar muchos o todos los síntomas durante varios días (por lo general, una semana) y pasar luego a una convalecencia que puede durar varias semanas e incluso meses en algunos casos (síndrome postdengue). En los niños, el cuadro clínico puede ser oligosintomático y manifestarse como síndrome febril inespecífico (27, 67). La presencia de otros casos confirmados en el medio al cual pertenece el paciente febril (nexo epidemiológico) es un factor determinante de la sospecha de diagnóstico clínico de dengue.

## **2.2. Dengue con signos de alarma**

Cuando baja la fiebre, el paciente con dengue puede mejorar y recuperarse de la enfermedad o presentar deterioro clínico y signos de alarma. Si en ese momento el paciente no se siente mejor o no se aprecia su mejoría, debe sospecharse que la enfermedad no ha terminado de evolucionar y que puede sobrevenir una etapa de mayor gravedad. En Puerto Rico se estudió un grupo de defunciones por dengue con diagnóstico confirmado; esos casos presentaron un conjunto de signos clínicos considerados signos de alarma, tales como dolor abdominal intenso, vómitos persistentes, caída brusca de la temperatura y alteración del estado de conciencia, los cuales debieron poner sobre alerta a los médicos respecto de la gravedad de los pacientes (46, 68). Según el estudio DENCO mencionado anteriormente, el dolor abdominal intenso, el sangrado de mucosas y el letargo fueron las manifestaciones clínicas de mayor significación estadística y se presentaron 24 horas antes de que la gravedad del dengue se estableciera (55).

La mayoría de los signos de alarma son consecuencia de un incremento de la permeabilidad capilar, por lo que marcan el inicio de la fase crítica. Esos signos son los siguientes:

**Dolor abdominal intenso y continuo o dolor a la palpación del abdomen.** El dolor abdominal intenso y continuo significa que el paciente puede evolucionar o ya está evolucionando hacia el choque por dengue y sus terribles complicaciones. Su valor predictivo positivo (VPP) fue 90% para la extravasación de plasma clínicamente importante (ascitis, derrame pleural o ambos) y 82% para choque, según un estudio realizado entre niños salvadoreños con dengue. Algo semejante se observó con los vómitos frecuentes (tres o más en un periodo de 1 hora o cuatro en 6 horas), pero su VPP no fue alto (69).

El dolor abdominal con esas características no se debe a la hepatomegalia de aparición más o menos brusca durante la fase crítica del dengue ni a presuntas erosiones de la mucosa gástrica, como se demostró en una investigación realizada durante la primera epidemia de dengue hemorrágico en la Región de las Américas en Cuba en 1981 (70). La nueva hipótesis es que el dolor intenso referido al epigastrio es un dolor reflejo determinado por la presencia súbita de una gran cantidad de líquido extravasado hacia las zonas pararenales y perirrenales, que irrita los plexos nerviosos de la región retroperitoneal (71). Los estudios de ultrasonido abdominal realizados con niños indonesios con choque por dengue mostraron que 77% de ellos presentaban “masas” líquidas perirrenales y pararenales, las cuales no aparecían en los niños sin choque (72). Lo anterior constituye una asociación evidente entre el acúmulo de líquidos en la región retroperitoneal y el choque por dengue, a la vez que indica la velocidad con que grandes volúmenes de líquidos pueden acumularse en esa región. Además, ese dolor, aunque intenso, es transitorio. En casos aislados, el dolor abdominal puede coincidir con hepatitis, enteritis o pancreatitis, alteraciones que sufren algunos pacientes con dengue y que han generado propuestas para explicar el síntoma (73). Sin embargo, en esos casos, el dolor abdominal no está asociado a la extravasación de plasma, por lo cual no debe aceptarse como explicación de signo de alarma.

Por otra parte, está demostrado que el engrosamiento de la pared de la vesícula biliar se produce por extravasación súbita de plasma en volumen suficiente para producir dolor en el hipocondrio derecho, sin signos de inflamación, y constituir un signo de alarma. Algunos lo han interpretado erróneamente como colecistitis alitiásica o sin cálculos (73), pues cuando se ha extirpado la vesícula en esas circunstancias, no se ha encontrado infiltrado de células inflamatorias en su pared, sino puro líquido en forma de edema (36, 73). La extravasación ocurre también en la pared de las asas intestinales, que forman edemas y aumentan bruscamente su volumen por el líquido acumulado debajo de la capa serosa, como frecuentemente se encuentra durante la autopsia de los fallecidos por dengue, y que provoca dolor

abdominal de cualquier localización. Ese dolor llega a ser tan intenso que puede asemejarse a cuadros de abdomen agudo (colecistitis, colelitiasis, apendicitis, embarazo ectópico o infarto intestinal) (74, 75).

**Vómito persistente.** Se define como tres o más episodios en 1 hora o cuatro en 6 horas. Estos impiden una hidratación oral adecuada y contribuyen a la hipovolemia. El vómito persistente se ha reconocido como un signo clínico de gravedad (76). En un estudio realizado en Sinaloa, México, según los resultados del análisis multifactorial ajustado por edad, sexo y presencia local de casos de dengue, el vómito persistente fue una de las variables con valor predictivo positivo (OR = 3,04; IC95% = 1,05 a 8,80) de enfermedad de mayor gravedad (77).

**Acumulación de líquidos.** Suele manifestarse por derrame pleural, ascitis o derrame pericárdico y se detecta por métodos clínicos, por radiología o por ultrasonido, sin que se asocie necesariamente a dificultad respiratoria ni a compromiso hemodinámico (78), pues de presentarse compromiso hemodinámico, se clasificaría el paciente como caso de dengue grave. La presencia de ascitis ha tenido valor predictivo positivo de gravedad de la enfermedad (OR = 22,12; IC95% = 5,00 a 97,87) (77).

**Sangrado activo de mucosas.** Suele presentarse en las encías y la nariz, pero también puede ser transvaginal (metrorragia e hipermenorrea), del aparato digestivo (vómitos con estrías sanguinolentas) o del riñón (hematuria macroscópica). En el estudio mexicano mencionado anteriormente, la gingivorragia y la hematemesis también tuvieron valor predictivo positivo de mayor gravedad (OR = 7,35; IC95% = 2,11 a 25,61 y OR = 7,40; IC95% = 1,04 a 52,42, respectivamente) (77). El sangrado de mucosas acompañado de alteración hemodinámica del paciente se considera signo de dengue grave.

**Alteración del estado de conciencia.** Puede presentarse irritabilidad (inquietud) o somnolencia (letargo), con un puntaje en la escala de coma de Glasgow menor de 15. Se acepta que ambas manifestaciones son expresión de la hipoxia cerebral provocada por la hipovolemia determinada por la extravasación de plasma.

**Hepatomegalia.** El borde hepático se palpa a más de 2 cm por debajo del reborde costal. Puede deberse al aumento del órgano propiamente tal (por una combinación de congestión, hemorragia intrahepática y metamorfosis grasa) o por desplazamiento del hígado debido al derrame pleural y otros acúmulos de líquido de localización intraperitoneal (ascitis) o retroperitoneal (70). Ha sido factor de riesgo significativo de choque en niños con dengue (78).

**Aumento progresivo del hematocrito** en al menos dos mediciones consecutivas durante el seguimiento del paciente.

### 2.3. Dengue grave

Un paciente con dengue grave es aquel clasificado así por el colectivo médico que lo atiende, porque: a) está en peligro de muerte inminente; b) presenta signos y síntomas de una complicación que, de no tratarse adecuadamente, puede ser mortal o no responder adecuadamente a su tratamiento convencional, y c) tiene otra afección que determina su gravedad.

Las formas graves de dengue se definen por uno o más de los siguientes criterios:

- choque o dificultad respiratoria debido a extravasación de plasma,
- sangrado considerado clínicamente importante por los médicos tratantes o
- compromiso grave de órganos (miocarditis, hepatitis, encefalitis).

Por lo general, si al disminuir la fiebre y aumentar la permeabilidad vascular la hipovolemia no se trata oportunamente, la condición del paciente con dengue puede evolucionar a choque (36). Esto ocurre con mayor frecuencia al cuarto o quinto día (intervalo de tres a siete días) de la enfermedad y casi siempre precedido por los signos de alarma. Durante la etapa inicial del choque, el mecanismo de compensación que mantiene la presión arterial sistólica normal también produce taquicardia y vasoconstricción periférica, con reducción de la perfusión cutánea, lo que da lugar a extremidades frías y retraso del tiempo de llenado capilar. El médico puede tomar la presión sistólica y encontrarla normal y así subestimar la situación crítica del enfermo. Los pacientes en la fase inicial del estado de choque a menudo permanecen conscientes y lúcidos. Si persiste la hipovolemia, la presión sistólica desciende y la presión diastólica aumenta, lo que resulta en disminución de la presión del pulso o de la presión arterial media o ambas (79). En el estadio más avanzado del choque, ambas presiones descienden hasta desaparecer de modo abrupto. El choque y la hipoxia prolongada pueden generar acidosis metabólica e insuficiencia de múltiples órganos y llevar a un curso clínico muy difícil de manejar. El dengue es una infección viral en la que no circulan lipopolisacáridos, por lo que no tiene una fase caliente del choque como la sepsis bacteriana. El choque es netamente hipovolémico, al menos en su fase inicial.

Se considera que un paciente está en choque si la presión diferencial o presión del pulso (es decir, la diferencia entre las presiones sistólica y diastólica) es  $\leq 20$  mmHg o si el pulso es rápido y débil y se presentan al menos dos de los signos de mala perfusión capilar (extremidades frías, llenado capilar lento  $> 2$  segundos, piel moteada); esto es igual para los niños y los adultos. No obstante, habrá de tenerse en cuenta que entre los adultos la presión de pulso  $\leq 20$  mmHg puede indicar una gravedad del choque mayor. La hipotensión debe considerarse un signo tardío de choque que suele asociarse a choque prolongado, a menudo complicado con sangrado significativo. También es útil hacer seguimiento de la

presión arterial media para determinar la presencia de hipotensión; esa presión se considera normal en el adulto cuando es de 70 a 95 mmHg. Una presión arterial media por debajo de 70 mmHg se considera hipotensión. En los niños, el signo temprano de hipovolemia es la taquicardia. La presión media más baja que la mínima esperada para la edad y sexo del niño pueden asociarse con choque o conducir a él (Anexo I).

El choque es la forma más frecuente de dengue grave; produce una extravasación súbita y descontrolada de líquidos de la microvasculatura al afectar el endotelio, entre otras causas, por la acción de citoquinas que inducen apoptosis (80-82). Esa es la característica fisiopatológica más relevante del dengue, que lo distingue de las demás infecciones virales y coincide con el descenso progresivo del recuento plaquetario. La trombocitopenia en esta arbovirosis resulta de un proceso que comienza por la adhesión del virus a las plaquetas y otras células de la estirpe megacariocítica y culmina con su lisis, evento de causa inmunológica, debido a la acción de anticuerpos que fueron inicialmente elaborados contra las proteínas de la pared del virus y que se convierten luego en autoanticuerpos con acción cruzada contra algunas proteínas de las plaquetas, contra el fibrinógeno y también contra algunas proteínas del endotelio vascular por un fenómeno de mimetismo molecular (83, 84). En los pacientes con dengue, la trombocitopenia puede ser moderada (<100,000 mm<sup>3</sup>) o grave (<10,000 mm<sup>3</sup>), pero es transitoria; en pocos días se recuperan los niveles normales, gracias a que el sistema megacariocitopoyético se mantiene íntegro o hiperplásico durante la fase crítica de la enfermedad (70). Si bien la trombocitopenia no determina el choque, el descenso progresivo del número de plaquetas es un excelente marcador de la evolución negativa de la gravedad del paciente, especialmente cuando se acompaña de aumento del hematocrito.

Las hemorragias graves son multicausales ya que a ellas contribuyen factores vasculares, desequilibrio entre coagulación y fibrinólisis y trombocitopenia, entre otros. En el dengue grave pueden presentarse alteraciones de la coagulación, aunque no suelen ser suficientes para causar hemorragia grave. Si el sangrado es mayor, casi siempre se asocia a choque grave, en combinación con hipoxia y acidosis metabólica, que pueden conducir a *falla multiorgánica* y coagulopatía de consumo. En algunas ocasiones puede surgir hemorragia masiva sin choque prolongado; ese es un criterio de definición de dengue grave. Ese tipo de hemorragia también puede presentarse como consecuencia de la administración de ácido acetil salicílico, antiinflamatorios no esteroideos (9) o anticoagulantes (1).

Los pacientes también pueden sufrir de insuficiencia hepática aguda, miocarditis, encefalitis o insuficiencia renal, incluso en ausencia de extravasación grave del plasma o choque. Ese grave compromiso de órganos es por sí solo criterio de dengue grave. El cuadro clínico es similar al que se observa cuando esos órganos son afectados por otras causas. Tal es el caso de la hepatitis fulminante por

dengue, en la que el paciente puede presentar ictericia —signo por demás poco frecuente en el dengue— en el que se altera la función del hígado y que se expresa en un aumento de las aminotransferasas a 10 o más veces su valor normal máximo, asociado a elevación del tiempo de protrombina (TP) que facilita alteraciones de la coagulación. Según su gravedad, se observarán hipoglucemia, hipoalbuminemia y alteraciones de la conciencia (85, 86).

La miocarditis por dengue se expresa principalmente con alteraciones del ritmo cardiaco (taquiarritmias y bradiarritmias), inversión de la onda T y del segmento ST con disfunción ventricular (disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo); las enzimas cardiacas se pueden encontrar elevadas (87). El compromiso grave del sistema nervioso central se manifiesta principalmente con convulsiones y trastornos de la conciencia (88, 89). En las encefalitis por dengue, el estudio del líquido cefalorraquídeo puede mostrar la presencia del virus o su antígeno NS1 o la presencia de anticuerpos IgM específicos (90). Todas estas alteraciones graves de los órganos pueden ser de tal intensidad que pueden llevar al paciente a la muerte. Sin embargo, la mayoría de las defunciones por dengue corresponden a pacientes con choque grave (43), a veces complicado con edema pulmonar y a menudo, aunque no siempre, debido a sobrecarga de líquidos (70).



## 3. ATENCIÓN MÉDICA Y TRATAMIENTO DEL CASO



### 3.1. Generalidades

Para reducir la mortalidad por dengue se requiere un proceso organizado que garantice el reconocimiento temprano de los casos, así como su clasificación, tratamiento y derivación o referencia, cuando sea necesario. El componente esencial de ese proceso es la prestación de buenos servicios clínicos en todos los ámbitos de la atención, vale decir, desde el primero hasta el tercero. La mayoría de los pacientes con dengue se recuperan sin requerir hospitalización, mientras que otros pueden evolucionar hacia una enfermedad grave. Los principios de clasificación de los casos para su atención (*triaje*) y las decisiones relacionadas con su manejo en el primer y segundo nivel, donde los pacientes son vistos y evaluados por primera vez, permiten detectar a los enfermos que se encuentran en riesgo de dengue grave y necesitan atención hospitalaria. Esas decisiones habrán de complementarse con el tratamiento oportuno y correcto del dengue grave en los centros de referencia.

Las actividades en el primer nivel de atención deben dedicarse a lo siguiente:

- Reconocer que el paciente febril puede tener dengue.
- Notificar inmediatamente a las autoridades de salud pública que el paciente es un caso sospechoso de dengue.
- Atender al paciente en la fase febril temprana de la enfermedad e iniciar su educación para la salud acerca del reposo en cama y el reconocimiento del sangrado de la piel, las mucosas y los signos de alarma por el enfermo o las personas a cargo de su atención.
- Iniciar y mantener tratamiento de rehidratación oral en el primer contacto del paciente con los servicios de salud.
- Detectar tempranamente los signos de la extravasación de plasma y comienzo de la fase crítica para iniciar la hidratación intravenosa.
- Detectar a los pacientes con signos de alarma que necesitan hidratación intravenosa en el propio lugar donde recibe ese diagnóstico. La hidratación intravenosa debe iniciarse en el primer nivel de atención para prevenir la hipovolemia. Posteriormente y de ser necesario, el paciente puede ser derivado, para continuar ese tratamiento, preferentemente, en las unidades de dengue u hospitales de segundo y tercer nivel de atención. El traslado podrá realizarse una vez que se logre la estabilidad hemodinámica del paciente.
- Registrar y controlar los signos vitales (temperatura, frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, presión arterial, calidad del pulso y diuresis).

- Manejar oportuna y correctamente el choque, el sangrado grave y la alteración de los órganos, así como sus posibles complicaciones.

### **3.2. Atención primaria y secundaria**

La responsabilidad de seleccionar a los pacientes (triaje) para dar el tratamiento apropiado a su condición recae en los servicios de atención de primer y segundo nivel, de urgencia o ambulatorios. Ese es un proceso de selección rápida de los pacientes, tan pronto como llegan al establecimiento de salud, con el fin de clasificarlos en las categorías de dengue grave (tratamiento inmediato para evitar la muerte); signos de alarma (prioridad mientras esperan para ser evaluados y tratados sin retraso), y no urgentes (que no cumplen con los criterios de dengue grave, ni presentan signos de alarma).

Al inicio de la fase febril, frecuentemente no es posible predecir clínicamente si un paciente con dengue tendrá una evolución a dengue grave. Podrán surgir diversas manifestaciones graves a medida que la enfermedad avanza a la fase crítica, pero los signos de alarma son buenos indicadores de un mayor riesgo de dengue grave. Por ello, los pacientes en atención ambulatoria habrán de evaluarse diariamente en la unidad de salud para hacer el seguimiento de su evolución y observar la aparición de los signos de alarma y las manifestaciones del dengue grave.

Es importante educar al paciente y sus familiares sobre los signos de alarma y gravedad de la enfermedad, para que cuando los observen, acudan de inmediato al centro de salud más cercano a recibir tratamiento intravenoso con soluciones polielectrolíticas isotónicas.

El personal de salud del primer nivel de atención debe aplicar un abordaje escalonado, como se sugiere en la cuadro 2.

**Cuadro 2. Pasos del tratamiento correcto del dengue**

<b>Paso 1. Evaluación general</b>
I. Historia clínica, que incluye síntomas, antecedentes epidemiológicos, familiares y personales.
II. Examen físico completo, que incluya un examen neurológico
III. Investigación, con pruebas de laboratorio corrientes y específicas para dengue (RT-PCR, NS1, IgG/IgM, según disponibilidad) en el momento preciso de la enfermedad en que debe tomarse cada muestra, así como otras pruebas para descartar otras enfermedades virales o bacterianas. Tales pruebas no son indispensables para iniciar el manejo del paciente.
<b>Paso 2. Diagnóstico, evaluación y clasificación de la fase de la enfermedad</b>
<b>Paso 3. Tratamiento</b>
I. Decisión del tratamiento. Según las manifestaciones y otras circunstancias, los pacientes pueden: <ul style="list-style-type: none"> <li>– recibir tratamiento ambulatorio (grupo A);</li> <li>– ser remitidos para observación y tratamiento oral o intravenoso a las unidades de dengue (grupo B1);</li> <li>– ser remitidos para tratamiento intravenoso a las unidades de dengue o a hospitales de segundo nivel (grupo B2), o</li> <li>– necesitar tratamiento de urgencia en el lugar de diagnóstico o durante el traslado y derivación urgente a hospitales más complejos (grupo C).</li> </ul>
II. Medición e interpretación de signos vitales
III. Notificación inmediata de la enfermedad

En el numeral 5.2 están las recomendaciones de tratamiento para los grupos A, B1, B2 y C.

**3.3. Centros de referencia**

Los centros de referencia que reciben pacientes con dengue grave deben tener la capacidad de proporcionar atención rápida a los casos que le son derivados. Asimismo, deben garantizar que haya camas disponibles para los pacientes que cumplan criterios de hospitalización, aun cuando algunos casos específicos tengan que ser remitidos a otros centros de atención, según la organización de los servicios de salud. Ante una contingencia, todos los hospitales deberán disponer de una zona o unidad asignada al tratamiento de los pacientes con dengue. Esas unidades habrán de contar con personal médico y de enfermería entrenado para reconocer a los pacientes en alto riesgo y tomar medidas para acompañarlos y darles seguimiento y tratamiento apropiados. Además, tendrán que disponer de los insumos y el apoyo diagnóstico adecuado.

Principales criterios para la derivación a unidades de cuidados intensivos:

- paciente que requiere apoyo respiratorio o hemodinámico o ambos
- extravasación de plasma que lleva a insuficiencia respiratoria
- choque que no responde al tratamiento convencional
- hemorragia que ponga en riesgo la vida del paciente, a criterio del colectivo médico que lo atiende y el lugar donde se otorga la atención
- daño orgánico (insuficiencia hepática, miocarditis, encefalopatía, encefalitis y otras complicaciones graves)

### 3.4. Recursos

A continuación se resumen los recursos que requieren la detección y el tratamiento del dengue para proporcionar buena atención médica en todos los ámbitos (91).

**Recursos humanos:** este es el recurso más importante e incluye personal médico y de enfermería capacitado. El primer nivel de atención deberá tener personal con capacitación en la selección y clasificación de los pacientes y en atención de la urgencia. De ser posible, las unidades de dengue que cuenten con personal experimentado podrían ser transformadas en centro de referencia para recibir pacientes que necesiten hidratación intravenosa durante los brotes de la enfermedad. Esos servicios especiales deberán estar bien equipados y contar con personal entrenado para proporcionar atención médica inmediata y transitoria a los pacientes que requieran hidratación intravenosa hasta que puedan ser derivados o dados de alta.

**Recursos de laboratorio:** habrá que tener la posibilidad de hacer hemograma completo (hematocrito, hemoglobina, plaquetas y leucocitos) y de brindar los resultados en un plazo máximo de 2 horas.

**Insumos:** soluciones cristaloides isotónicas y equipos para la administración de soluciones intravenosas. En cuanto a medicamentos, habrá que contar con suficientes existencias de paracetamol y sales de hidratación oral (carro rojo o caja de soporte vital).

**Comunicación:** deberá ser fácilmente accesible entre todos los ámbitos de la atención.

**Banco de sangre:** habrá que tener sangre y hemoderivados fácilmente disponibles, cuando sea necesario.

**Materiales y equipos:** tensiómetros (adecuados a la circunferencia del brazo del paciente y del niño, según su edad), termómetros, estetoscopios, básculas y otros.

### 3.5. Educación y capacitación

Para garantizar la presencia de personal capacitado en todos los ámbitos de la atención, se necesita educar y formar al personal médico y de enfermería, además de otros trabajadores de la salud, mediante programas de estudio que aborden el contenido necesario y las actividades prácticas imprescindibles. Es obligatorio apoyar y aplicar ampliamente los programas de educación y capacitación adaptados a los diferentes niveles de atención. Esos programas deben capacitar tanto en la selección y clasificación correcta de los pacientes, así como en el tratamiento clínico y el diagnóstico de laboratorio del dengue.

Los comités nacionales habrán de supervisar y evaluar el tratamiento de los afectados y los resultados clínicos. Los comités de revisión (por ejemplo, estatal, departamental, provincial, distrital, hospital y local) deberán analizar todas las defunciones por dengue y todos los casos de dengue grave; asimismo, evaluarán el sistema de atención de salud y proporcionarán retroalimentación al personal médico y de enfermería sobre la forma de mejorar la atención.

En los países donde el dengue es endémico, conocimientos sobre la enfermedad, sus vectores y modos de transmisión deberán formar parte de los programas escolares. La población también debe educarse sobre el dengue, para que tanto pacientes y familiares sepan cómo participar en su propio cuidado, estén dispuestos a buscar atención médica en el momento oportuno, eviten la automedicación, puedan identificar hemorragias de la piel y mucosas, sepan que al bajar la fiebre (y durante las siguientes 48 horas) es cuando generalmente se presentan las complicaciones y puedan detectar los signos de alarma.

Los medios de comunicación pueden contribuir de manera importante al abordaje del dengue cuando se les orienta correctamente. Esto se puede lograr mediante talleres y reuniones de otro tipo con periodistas, editores, artistas y personal directivo que tengan por objeto mejorar la estrategia para la educación en salud y la comunicación sin alarmar a la población.

Durante las epidemias de dengue, los estudiantes de enfermería y medicina, junto con los líderes de la comunidad, pueden visitar las casas para proporcionar educación sanitaria y detectar y dar seguimiento a los casos de dengue. Estas medidas han mostrado ser factibles, económicas y eficaces, no obstante, deben coordinarse con las unidades de atención primaria (92). Es conveniente disponer de información impresa sobre el dengue y sus signos de alarma, para distribuirla en la comunidad. Los prestadores de atención médica (públicos, privados, organizaciones no gubernamentales y otros) deben incluir en su trabajo diario algunas actividades de educación sanitaria con el objeto de prevenir la enfermedad (92).



## 4. DENGUE ASOCIADO A OTRAS AFECCIONES O CONDICIONES ESPECIALES (embarazada, neonato, niño de corta edad y adulto mayor)



### 4.1. Dengue y embarazo

El embarazo no aumenta el riesgo de contraer dengue ni predispone a una evolución diferente de la enfermedad, pero las posibilidades de que afecte a las embarazadas es evidente y las pacientes deben ser atendidas con prudencia. Algunas particularidades del dengue en las embarazadas son:

- La muerte materna por dengue es poco frecuente (93).
- Algunas gestantes pueden presentar amenaza de aborto o aborto, al igual que amenaza de parto prematuro, todos durante la infección por dengue o hasta un mes después de ella (94, 95).
- En una proporción variable de casos de dengue (4% a 17%) entre las embarazadas se da un retraso del crecimiento fetal (96).
- Las manifestaciones clínicas, el tratamiento y el pronóstico del dengue de la mujer embarazada son semejantes a los de las no embarazadas. No obstante hay algunas diferencias que habrá que tener en cuenta durante la atención de la mujer grávida con dengue (21):
  - Algunas características fisiológicas del embarazo podrían dificultar el diagnóstico del dengue (leucocitosis, trombocitopenia, hemodilución) (97).
  - Las manifestaciones clínicas del dengue más frecuentes en las embarazadas han sido fiebre, mialgias, artralgias, cefalea y dolor retroorbitario, es decir, similares a los de la población general con dengue (98). La erupción se presenta en aproximadamente la mitad de los casos (96).
  - En el primer trimestre del embarazo, un sangrado transvaginal relacionado con el dengue puede llevar erróneamente al diagnóstico de aborto. Por lo tanto, en toda mujer embarazada con sangrado se debe indagar la presencia de fiebre o antecedentes de fiebre durante los siete días más recientes.
  - Las embarazadas con dengue sin signos de alarma por lo general tienen un parto y puerperio normales, de lo que se infiere que la enfermedad no parece afectar la evolución satisfactoria del binomio madre-hijo durante la gravidez. El dengue con signos de alarma y el dengue grave son las presentaciones con mayor asociación a crecimiento fetal retardado y a muerte materna, aunque la última es infrecuente cuando la paciente se trata adecuadamente. La mayor parte de los embarazos entre gestantes que han padecido dengue han evolucionado favorablemente hasta su término (96).
  - Las imágenes de la ecografía abdominal han sido interpretadas predominantemente como normales en las mujeres grávidas con dengue

sin signos de alarma. El engrosamiento de la pared de la vesícula biliar, con o sin líquido perivesicular, ha sido un hallazgo frecuente entre las gestantes que presentaron dengue con signos de alarma y dengue grave. Otras alteraciones, como hepatomegalia, esplenomegalia y líquido en las cavidades serosas, son iguales a las de los demás enfermos de dengue grave (96).

- La embarazada puede continuar el curso normal de su embarazo, aunque habrá que controlar la salud fetal. Está indicada la ultrasonografía fetal para evaluar el volumen del líquido amniótico, ya que en algunos casos podría presentarse oligohidramnios, que requiere que se tomen medidas pertinentes. Puede detectarse la presencia de ascitis en el feto.
- El manejo conservador, tanto clínico como obstétrico, constituye el tratamiento de elección.
- Con respecto a la administración de líquidos, se usará siempre la solución lactato de Ringer, solución Hartman o la solución salina normal, en las dosis establecidas. Nunca habrá que usar soluciones con dextrosa, en cualquier concentración, para la recuperación del choque durante la fase crítica.
- El dengue no parece afectar la evolución satisfactoria del binomio madre-hijo durante el transcurso del embarazo en la mayoría de los casos (8); sin embargo, habrá que poner atención especial en la embarazada a término (96).
- A veces, el dolor abdominal, que constituye uno de los signos de alarma del dengue, puede simular contracciones uterinas o ser diagnosticado como colecistitis y precipitar al médico tratante a realizar una intervención quirúrgica innecesaria que puede ocasionar complicaciones que podrían ser fatales.
- Entre los diagnósticos diferenciales del dengue, están la eclampsia y la pre-eclampsia, así como el síndrome de hemólisis, elevación de las enzimas hepáticas y bajo recuento plaquetario (síndrome HELLP), que también puede provocar dolor abdominal y sangrado, en este caso por coagulación intravascular diseminada, cuyo manejo clínico es diferente del aquel del paciente con dengue grave por extravasación (99). El dengue no presenta hemólisis, salvo algún caso en el que sea una complicación excepcionalmente rara. Otros diagnósticos que habrá que descartar son neumonía, embolia pulmonar, diversas causas de sangramiento vaginal y otras causas infecciosas (100).
- La embarazada con diabetes u otra enfermedad de base deberá recibir atención para esa enfermedad para lograr la máxima compensación posible, además del manejo específico del dengue.
- Para las pacientes con recuento plaquetario  $<50.000$  por  $\text{mm}^3$  que se encuentran en trabajo de parto y serán sometidas a cesárea, habrá que considerar la administración de concentrado plaquetario en el momento más cercano posible a la cirugía propiamente tal (19).

- El momento y la vía de evacuación del producto del embarazo dependerá de la condición obstétrica.
- En caso de requerirse una cesárea, se recomienda administrar anestesia general. No se recomienda la anestesia raquídea o epidural, porque requiere punción (101).
- Cuando se trata de una embarazada con dengue, una complicación importante en torno al parto es el sangrado uterino, particularmente si se realizan procedimientos quirúrgicos que pueden asociarse con hemorragia grave. Pueden presentarse casos de evolución fatal, la mayor parte de los casos de sangrado por herida quirúrgica y posquirúrgico son controlables (102).
- Durante el puerperio, las embarazadas que tuvieron dengue y fueron atendidas oportunamente no tienen más complicaciones que el resto de las púerperas.
- Es necesario notificar al servicio de pediatría todo recién nacido de madre con dengue al momento del parto, ya que el recién nacido puede expresar la enfermedad hasta 12 días después de su nacimiento.
- La lactancia materna debe ser continua y habrá que estimularla.
- Los recién nacidos de madres con dengue (o de una madre que tuvo la infección hasta una semana antes del parto) que presentan trombocitopenia, fiebre, hepatomegalia y grados variables de insuficiencia circulatoria durante la primera semana de vida, pueden recibir erróneamente un diagnóstico de sepsis neonatal; para evitarlo, habrá que tener en cuenta el nexo epidemiológico (7).
- Los recién nacidos de madres que tuvieron la infección por dengue antes o durante el embarazo han recibido anticuerpos maternos (IgG) contra el dengue a través de la placenta y tienen riesgo de contraer dengue grave al ser infectado por un serotipo diferente del virus (11, 15). Asimismo, los recién nacidos de madres que contrajeron la enfermedad en torno al parto pueden llegar a presentar dengue y dengue grave si son infectados por un serotipo diferente del virus, aún meses más tarde.

#### **4.2. Dengue del recién nacido y el lactante**

Los niños menores de 1 año de edad infectados por el virus del dengue pueden presentar manifestaciones clínicas que conforman cuadros de intensidad leve o moderada e, incluso, enfermedad grave (7, 10, 11, 15, 22, 103, 104). En ese grupo de edad, la mortalidad es más elevada y algunos síntomas pueden considerarse infrecuentes en el dengue, tales como las manifestaciones relativas al tracto respiratorio superior (4), diarrea o convulsiones; las últimas casi siempre se diagnostican inicialmente como convulsiones febriles, aunque pueden deberse a encefalopatía aguda por dengue (24, 105, 106).

El escape de plasma del espacio intravascular se manifiesta inicialmente por edema palpebral y podálico, aunque todo el tejido celular subcutáneo es afectado

por esta situación. Los trastornos hidroelectrolíticos son relativamente frecuentes en el lactante, tal vez porque, proporcionalmente, su cuerpo tiene mayor volumen de líquidos que el niño de más edad y el adulto. También son frecuentes entre los menores de 1 año de edad la hepatomegalia y la esplenomegalia, que es hasta siete veces más frecuente que en el niño de más edad (107). El choque en los niños de corta edad se expresa principalmente como hipotermia, irritabilidad o letargo, extremidades frías y taquicardia. Posteriormente la presión arterial media tiende a descender.

Cuando se produce transmisión vertical de la infección por dengue, los recién nacidos pueden permanecer asintomáticos (67) o pueden desarrollar síntomas tales como fiebre, exantema, petequias, trombocitopenia y hepatomegalia y evolucionar sin complicaciones (21, 24, 108). Sin embargo, existe un grupo que llega a desarrollar síntomas graves y presentar un cuadro clínico semejante al de sepsis —que obligatoriamente debe tener un diagnóstico diferencial— con hipotermia en lugar de fiebre, derrame pleural, sangrado digestivo, insuficiencia circulatoria, hemorragia intracraneal y muerte (15, 24, 109). El tratamiento de estos últimos casos consiste en la administración de soluciones polielectrolíticas balanceadas (acetato de Ringer y similares) con el fin de mantener la presión arterial media dentro de los límites normales para la edad y el sexo (1).

### **4.3. Dengue del adulto mayor**

Aunque la edad no conlleva mayor riesgo de contraer el dengue, la infección por dengue en personas mayores de 60 años de edad se asocia con un riesgo más alto de complicaciones, en comparación con otros grupos de edad. Esa característica se debe principalmente a una mayor incidencia de enfermedades concomitantes, presentaciones inusuales y complicaciones asociadas al dengue y particularidades fisiológicas e inmunológicas de la población de más edad (110).

Los adultos mayores son especialmente susceptibles a la deshidratación durante la fase febril del dengue. Es más, muchos de ellos, por sus creencias o costumbres, son reacios a solicitar atención médica temprana y recurren a la medicina tradicional y a la automedicación, con lo cual se retrasa la búsqueda de atención médica. El aislamiento social también contribuye con este retraso.

La incidencia de enfermedades crónico-degenerativas incrementa proporcionalmente con la edad. Por esa razón, el control estricto de los parámetros hemodinámicos y metabólicos reviste gran importancia. De igual manera, será necesario determinar los medicamentos que toman estos pacientes, ya que es propio de la edad que tomen antiinflamatorios no esteroideos, anticoagulantes, esteroides y fármacos antihipertensivos, hipoglucémicos, entre otros.

#### 4.4. Infecciones asociadas

Se ha informado de infecciones bacterianas asociadas al dengue en adultos y niños y de algunas otras infecciones virales, como la influenza H1N1 y la fiebre chikungunya (20, 23, 111, 112). Dado que esas infecciones comparten manifestaciones clínicas similares, con frecuencia se subestima la concurrencia de tales enfermedades de causa infecciosa en el mismo paciente, especialmente en zonas donde el dengue es endémico. En Taiwán, por ejemplo, se ha notificado que hasta 5,5% de los casos de dengue tienen bacteriemia concomitante (111). Como es de suponer, la bacteriemia agrava el curso natural del dengue y así se demostró en casos de dengue con influenza concomitante, hecho que podría darse en el caso de infecciones parasitarias crónicas, como el paludismo (20, 23).

Al tratar a los pacientes con dengue que presenten una forma inusual de la enfermedad habrá que sospechar la presencia de infección concurrente (20, 23). Eso es especialmente cierto cuando la fiebre dura más de 7 días, se observan alteraciones del estado de conciencia, insuficiencia renal e insuficiencia respiratoria o esplenomegalia de cierta importancia.

#### 4.5. Hipertensión arterial

El grupo de población de más de 60 años de edad es el segmento demográfico de mayor crecimiento en las Américas y una proporción importante de él sufre de hipertensión. Aun las personas cuya presión arterial se mantiene normal entre las edades de 55 y 65 años tienen un riesgo temporal de hipertensión arterial que sobrepasa de 90%. Al mismo tiempo, hay un aumento de 3 o 4 veces el riesgo cardiovascular entre pacientes mayores en comparación con los más jóvenes. Esos pacientes son más problemáticos para el médico. En esos casos, se recomienda controlar con mayor frecuencia la presión arterial y, especialmente, otros signos de descompensación hemodinámica que pueden ocurrir durante el dengue. Si el paciente mantiene su presión arterial controlada con medicamentos, el seguimiento clínico es similar al de la población con presión normal. Sin embargo, el paciente que, aun cuando tome antihipertensivos, no mantiene controlada su presión arterial, puede presentar bajadas de presión a valores normales, o incluso bajo lo normal, secundarias a fuga capilar, que podrían ser mal interpretadas como "sin importancia". Es razonable suspender los antihipertensivos a todos los pacientes que presenten manifestaciones de descompensación hemodinámica durante la fase crítica del dengue.

En los pacientes que utilizan bloqueadores beta-adrenérgicos puede verse agravada la bradicardia propia del dengue o puede enmascarse el efecto adrenérgico del choque. Asimismo, los pacientes con dengue y miocarditis pueden presentar bradicardia hasta en 98% de los casos. Por tal razón, la frecuencia

cardíaca no es un parámetro para hacer el seguimiento de los pacientes con dengue que toman esos medicamentos. De manera similar, los antagonistas de los canales de calcio pueden producir taquicardia y por ello esa condición deberá interpretarse con precaución.

La evaluación del paciente hipertenso con dengue se complica aún más, ya que siempre hay que considerar que la hipertensión arterial se asocia con alteraciones en diversos órganos y así determinar o contribuir a que el paciente presente insuficiencia renal, eventos vasculares cerebrales, síndrome metabólico y otras complicaciones (113).

#### **4.6. Diabetes mellitus**

El factor que más frecuentemente desencadena cetoacidosis diabética y síndrome hiperosmolar es la infección (114). Todas las infecciones pueden causar esa descompensación. A la inversa, en los casos de dengue grave y mortal, se ha determinado que la diabetes es uno de los principales factores de riesgo. La hiperglucemia conduce a incremento de la diuresis osmótica y deshidratación y esa última, a su vez, lleva a la acidosis metabólica (115). Dado que tienen manifestaciones similares, no es extraordinario confundir el choque del dengue con una cetoacidosis diabética o estado hiperosmolar no cetónico.

Las personas que debido al dengue tienen pobre ingesta oral y continúan tomando sus medicamentos contra la diabetes podrían presentar hipoglucemia. Ese resultado empeora cuando se asocia a trastornos del hígado o del páncreas o de ambos órganos. La absorción gastrointestinal de los fármacos hipoglucemiantes orales es errática debido al vómito y la diarrea durante el dengue. La metformina causa acidosis láctica y hepatotoxicidad (116, 117).

#### **4.7. Insuficiencia renal aguda**

Las personas mayores son más susceptibles a la fuga capilar, deshidratación e insuficiencia renal aguda. La rigidez arterial, el deterioro de la función miocárdica y de la reserva pulmonar son consideraciones importantes de tomar en cuenta al momento de instaurar la reposición hídrica. El edema agudo de pulmón y la insuficiencia cardíaca congestiva son complicaciones frecuentes entre los pacientes con dengue.

Los diuréticos tienen un efecto limitado en la insuficiencia renal crónica y los pacientes que los consumen son más susceptibles a la sobrecarga de líquidos. Los pacientes con insuficiencia renal crónica tienen riesgo de acidosis metabólica y desequilibrio electrolítico, que podría empeorar durante el choque por dengue, incluso al punto de necesitarse diálisis.

#### **4.8. Enfermedades osteoarticulares y administración de anticoagulantes**

Los antiinflamatorios no esteroideos, entre ellos el ácido acetil salicílico, son medicamentos de uso frecuente para la artritis reumatoide, espondilitis anquilosante y otras enfermedades osteoarticulares. Durante el episodio de dengue, se aconseja suspender los AINE y sustituirlos por paracetamol. El uso de dipirona en los primeros días de la enfermedad se asocia a recuentos plaquetarios más bajos y aumento del riesgo de dengue grave (16, 118). El uso de ácido acetil salicílico en dosis de prevención cardiovascular quedará a criterio del médico de cabecera del paciente, y habrá que considerar la relación riesgo-beneficio. El uso de esteroides no ha mostrado ningún beneficio en la evolución del dengue, pero no hay razón para suspenderlos a los pacientes que ya los están tomando por un periodo prolongado (12).

Los pacientes que toman anticoagulantes orales generalmente tienen o han tenido algún evento de trombosis grave. Si ese evento tuvo lugar en los 6 meses más recientes, puede valorarse la supresión de la anticoagulación o, si el riesgo es muy alto, sustituir por heparinas de bajo peso molecular.

#### **4.9. Equilibrio electrolítico**

Durante la infección por dengue puede presentarse hiponatremia, hipocalcemia, hipercalcemia o hipomagnesemia. Se recomienda que la corrección de estos trastornos electrolíticos se realice de acuerdo a las mediciones de electrolitos en la sangre y a las enfermedades concomitantes.



## 5. RECOMENDACIONES PARA EL TRATAMIENTO (1)



### 5.1. Pasos del abordaje de los pacientes con dengue

#### 5.1.1 Paso 1: evaluación general

**Anamnesis.** La anamnesis debe incluir:

- fecha del inicio de la fiebre o enfermedad
- cantidad de ingesta por la vía oral
- búsqueda de signos de alarma (Figura 2 y Anexo G)
- trastornos gastrointestinales (náusea, vómitos, diarrea, gastritis)
- cambios del estado de conciencia: irritabilidad, somnolencia, letargo, lipotimia, mareo, convulsiones y vértigo
- diuresis (frecuencia en las últimas 24 horas, volumen y hora de la última micción)
- familiares con dengue o dengue en la comunidad o historia de viajes recientes a zonas endémicas de dengue (14 días anteriores)
- otras características del paciente, por ejemplo, si son lactantes menores (29 días a 6 meses de vida), adultos mayores de 65 años de edad, embarazadas, obesos, asmáticos, tienen diabetes mellitus o hipertensión, otras
- caminatas en zonas boscosas o baños en ríos contaminados o represas (considerar diagnóstico diferencial de leptospirosis, tífus, paludismo, fiebre amarilla, fiebre tifoidea)
- relaciones sexuales recientes sin protección, drogadicción (considerar el síndrome de seroconversión del VIH)
- se debe considerar como diagnóstico diferencial infección por chikungunya si presentan dolores articulares debilitantes.

#### **Examen físico**

- Tomar y registrar signos vitales (temperatura, calidad del pulso, frecuencia cardíaca, presión arterial, presión de pulso, presión arterial media y frecuencia respiratoria).
- Evaluar el estado de conciencia con la escala de Glasgow (Anexos J y K).
- Determinar el estado de hidratación.
- Evaluar el estado hemodinámico (pulso y presión arterial, determinar la presión arterial media y la presión del pulso o presión diferencial, rellenado capilar)
- Determinar la presencia de derrames pleurales, taquipnea, respiración de Kussmaul.

- Comprobar la presencia de dolor abdominal, ascitis, hepatomegalia.
- Investigar la presencia de exantema, petequias o signo de Herman (mar rojo con islas blancas).
- Buscar manifestaciones hemorrágicas espontáneas o provocadas (prueba del torniquete, la cual frecuentemente es negativa en personas obesas y pacientes en choque).

### **Laboratorio**

Los pacientes con fiebre con diagnóstico potencial de dengue deberán hacerse las pruebas de laboratorio que figuran a continuación.

- Cuadro hemático completo inicial:
  - El hematocrito determinado en la fase febril temprana corresponde al valor basal del paciente.
  - Un descenso en el número de leucocitos aumenta la probabilidad del diagnóstico de dengue (Anexo F).
  - Una disminución rápida del número de plaquetas en muestras consecutivas indica enfermedad activa o en evolución.
  - Un hematocrito que aumenta en muestras consecutivas indica fuga de plasma o deshidratación y progresión de la enfermedad a dengue grave.
- Pueden considerarse análisis adicionales:
  - pruebas de funcionamiento hepático
  - glucemia
  - albúmina
  - electrolitos séricos
  - urea y creatinina séricas
  - gases arteriales
  - enzimas cardíacas
  - examen general de orina o, en su defecto, densidad urinaria

Las pruebas de laboratorio para confirmar el diagnóstico de dengue no son esenciales para iniciar el manejo clínico de los pacientes, salvo en presencia de manifestaciones poco comunes.

Una vez se haya diagnosticado el caso, la notificación de la enfermedad a quien corresponda en el país es obligatoria e inmediata (epidemiología).

### **5.1.2 Paso 2: diagnóstico y evaluación de la fase y gravedad de la enfermedad**

- Determinar la carga viral en los primeros cuatro días posteriores al inicio de la fiebre (RT-PCR, NS1) si se cuenta con esa capacidad; las pruebas serológicas IgM/IgG se realizarán a partir del quinto día de iniciada la enfermedad, según las normas establecidas por las autoridades sanitarias locales.

- A partir de la anamnesis, el examen físico y los resultados de laboratorio (hemograma completo), los médicos deben poder responderse las siguientes preguntas con respecto al paciente:
  - ¿Tiene dengue?
  - ¿En qué fase del dengue se encuentra? (febril/crítica/recuperación)
  - ¿Tiene signos de alarma?
  - ¿Cuál es el estado hemodinámico y de hidratación? ¿Está en choque?
  - ¿Tiene otras afecciones concomitantes?
  - ¿Requiere hospitalización?

Los criterios de ingreso hospitalario se encuentran en el anexo L y los de alta, en el anexo M.

### **5.1.3 Paso 3: tratamiento**

- Decidir el tratamiento clínico. Según las manifestaciones clínicas y las circunstancias, los pacientes podrían requerir:
  - tratamiento en el hogar (grupo A)
  - remisión a las unidades de dengue para observación y manejo de su infección y las afecciones asociadas (grupo B1)
  - remisión para administración de líquidos intravenosos en las salas de dengue u hospital secundario (grupo B2), o
  - tratamiento de urgencia, durante el traslado y remisión de urgencia a un hospital más complejo (grupo C)

## **5.2. Tratamiento según grupo (A, B1, B2 y C)**

### **5.2.1 Grupo A: pacientes que pueden ser tratados en el hogar**

Estos son pacientes que toleran volúmenes adecuados de líquidos administrados por vía oral, han orinado por lo menos una vez cada 6 horas de las últimas 24 y no tienen signos de alarma. No tienen ninguna afección clínica asociada ni riesgo social. Los pacientes ambulatorios deben evaluarse diariamente y se les debe hacer un hemograma, al menos, cada 48 horas, para observar la evolución de la enfermedad hasta 24 a 48 horas después del descenso de la fiebre sin haberle administrado antipiréticos. Cuando baje la fiebre, deben buscarse los signos clínicos de alarma (Anexo G). Debe aconsejarse a los pacientes y a quienes los tienen a su cargo que regresen urgentemente al servicio de salud más próximo ante la presencia de algún signo de alarma.

¿Qué debe hacer el paciente?

- reposo en cama, uso de mosquitero durante la fase febril, especialmente durante el día
- dieta normal más líquidos abundantes

- adultos: líquidos abundantes por vía oral (por lo menos, cinco vasos (de 250ml) o más al día, para un adulto promedio de 70 kg de peso corporal (119)
- niños: líquidos abundantes por vía oral (leche, jugos de frutas naturales, con precaución en diabéticos), suero oral (sales de rehidratación oral) o agua de cebada, de arroz o de coco recién preparada. El agua sola debe administrarse con precaución, ya que puede causar desequilibrio hidroelectrolítico
- registrar la cantidad prescrita: litros en vasos (250 ml), onzas (8.45) o en litros (0.25).
- paracetamol:
  - adultos, 500 a 750 mg por vía oral cada cuatro a seis horas, dosis máxima diaria de 4 g
- niños, dosis de 10 mg/kg cada seis horas
- aplicación de lienzos de agua tibia en la frente
- Recomendaciones: buscar y eliminar los criaderos del vector (*Aedes aegypti*) de las casas y sus alrededores. Esa tarea debe ser vigilada por un adulto entrenado en eliminación de vectores.

¿Qué debe evitarse?

- Los medicamentos para evitar el dolor y la inflamación, por ejemplo, AINE (ácido acetilsalicílico, metimazol, diclofenaco, otros) o esteroides, antibióticos y anticoagulantes orales (16). Si el paciente está tomando esos medicamentos, evalúe la conveniencia de continuar ese tratamiento. Está contraindicada la administración de medicamentos por vía intramuscular o rectal.

**Recomendar al paciente que si aparece alguno de los siguientes síntomas o signos, consulte al médico de inmediato:**

- sangrado, petequias, epistaxis, gingivorragia, hematemesis, melena, metrorragia o polimenorrea
- vómitos
- dolor abdominal espontáneo o a la palpación del abdomen
- somnolencia, confusión mental, desmayo, convulsiones
- manos o pies pálidos, fríos o húmedos
- dificultad para respirar

**Plan de acción:** proporcionar una tarjeta en la que se registre la atención otorgada en el hogar y los hallazgos en los controles (Anexo N)

### **5.2.2 Grupo B1: dengue sin signos de alarma más afección asociada o riesgo social**

#### **Criterios de grupo**

- Los pacientes de este grupo presentan enfermedades o condiciones asociadas, que pueden complicar el dengue o su atención, por ejemplo, embarazo, edad menor de 1 año o mayor de 65 años, obesidad mórbida, hipertensión arterial, diabetes mellitus, asma, daño renal, enfermedades hemolíticas, hepatopatía crónica, enfermedad úlcero-péptica o gastritis de cualquier etiología, administración de anticoagulantes, etc.
- Riesgo social: el paciente vive solo o lejos de donde puede recibir atención médica, no tiene transporte o vive en pobreza extrema.
  - Manejar las condiciones asociadas y tratar el dengue según el protocolo; además tratar las enfermedades vinculadas compensadas (por ejemplo, hipertensión arterial, diabetes mellitus, asma, daño renal, enfermedades hemolíticas, hepatopatía crónica, enfermedad úlcero-péptica o gastritis) según los protocolos de cada país, en las unidades de dengue.
  - Se debe estimular la ingestión de líquidos por vía oral. Si el paciente no bebe, bebe poco o está deshidratado, se debe comenzar la administración de líquidos intravenosos para rehidratarlo o mantenerlo hidratado (según la fórmula de Holliday y Seagar) con lactato de Ringer o solución salina normal al 0,9% en dosis de mantenimiento (2 a 3 ml por kg por hora). Se debe reiniciar el tratamiento oral tan pronto sea posible.

Será necesario registrar y evaluar los signos vitales (pulso, frecuencia cardiaca, frecuencia respiratoria, temperatura, presión arterial) además de evaluar:

- laboratorio, según el tipo de afección asociada (hematocrito, plaquetas, leucocitos, glucosa, electrolitos, entre otros)
- curva de temperatura (detectar el descenso de la fiebre)
- volumen de líquidos ingerido o infundido y las pérdidas
- diuresis, volumen, frecuencia y la hora de la última micción
- signos de alarma

### **5.2.3 Grupo B2: Dengue con signos de alarma**

El objetivo esencial es prevenir el choque.

#### **Criterios de grupo**

Este grupo incluye a los pacientes que, cercanos a la caída de la fiebre e idealmente a la caída de la fiebre o en las horas siguientes, presenten uno o más de los siguientes signos (inicio de la fase crítica):

- dolor abdominal intenso y continuo o a la palpación del abdomen
- vómitos persistentes
- acumulación de líquidos en cavidades serosas (derrame pleural, ascitis, derrame pericárdico) diagnosticada por clínica o imágenes
- sangrado de mucosas
- hepatomegalia > 2 cm
- letargo, irritabilidad
- hipotensión postural (lipotimia).
- hematocrito que aumenta progresivamente

### **Plan de acción**

#### **Medidas que se tomarán ante el dengue con signos de alarma**

- Obtener un hemograma completo (hematocrito, plaquetas y leucocitos) antes de hidratar al paciente. La falta de hematocrito no debe retrasar el inicio de la hidratación.
- Administrar inmediatamente solución cristaloides a razón de 10 ml/kg de peso corporal en la primera hora; de preferencia se darán soluciones polielectrolíticas balanceadas, como acetato o lactato de Ringer o solución salina normal al 0,9%.
- Controlar estrictamente los signos vitales, particularmente, la presión arterial, la presión de pulso, la presión arterial media y la frecuencia cardíaca.
- Evaluar nuevamente al paciente. Si se observa mejoría clínica y la diuresis es  $\geq 1$  ml/kg/hora, se reducirá el goteo a 5-7 ml/kg/h, dosis que se mantendrá por las siguientes 2 a 4 horas; se continúa reduciendo el goteo a razón de 3-5 ml/kg/hora por 2 a 4 horas más. Si la mejoría se mantiene, se reducirá la dosis a 2 a 4 ml/kg/hora.
- Evaluar nuevamente el estado clínico y hemodinámico del paciente y repetir el hematocrito. Se puede considerar la atención en el hogar, siempre y cuando se haya evaluado al paciente y se observe mejoría y tolerancia a la administración oral durante 24 horas. En casos donde el paciente presente algún riesgo social o dificultad para acceder a los servicios de salud, se recomienda que permanezcan en el hospital o en las unidades de dengue. Si hubiese deterioro de los signos vitales o aumento rápido del hematocrito después de tres cargas de 10 ml/kg/hora, el caso se manejará como si fuese dengue grave con choque.

La mejoría está indicada por:

- desaparición progresiva de los signos de alarma
- remisión progresiva de la sintomatología general

- signos vitales estables
- diuresis normal o aumentada
- disminución del hematocrito por debajo del valor de base en un paciente estable
- buena tolerancia a la vía oral
- recuperación del apetito

Seguimiento o control por el personal de salud (de enfermería/médico)

Los pacientes con signos de alarma deben ser controlados hasta que el riesgo pase (48 horas después de que desaparece la fiebre). Debe mantenerse un equilibrio adecuado de líquidos y electrolitos.

### **Evaluar los siguientes parámetros**

- Signos vitales (pulso, frecuencia cardiaca, frecuencia respiratoria, temperatura, presión arterial) y perfusión periférica cada hora, hasta que el paciente esté fuera de la fase crítica (durante las primeras cuatro horas si la evolución es satisfactoria y luego cada cuatro horas).
- Diuresis cada hora (en las siguientes cuatro a seis horas) y luego cada cuatro horas.

La evaluación clínica es determinante (signos vitales y diuresis) según se ha indicado. A continuación, se señalan los exámenes de laboratorio que contribuyen a la evaluación y acompañamiento del paciente; ellos, sin embargo, nunca deberán sustituir su seguimiento clínico:

- hematocrito (antes y después del reemplazo de líquidos, luego cada 12 a 24 horas).
- Glucosa (antes del reemplazo de líquidos y luego, según necesidad, cada 12 a 24 horas).
- Otros estudios, según el órgano afectado y enfermedad asociada.

### **5.2.4 Grupo C: dengue grave**

En todos los países donde hay dengue, la práctica médica así como la bibliografía médica más reciente reconocen que la rehidratación por vía intravenosa es el tratamiento más eficaz para evitar las muertes debidas a extravasación de plasma durante el dengue grave (120). También hay consenso en cuanto a iniciar, en esos casos, el tratamiento de reposición de líquidos lo antes posible (9, 121).

Los resultados del análisis sistemático de los estudios realizados sobre el tema y publicados entre 1999 y 2009 fueron compatibles y coherentes con las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud (1) y la Organización

Panamericana de la Salud (56) sobre la atención de los pacientes con dengue grave con respecto al inicio del tratamiento con soluciones isotónicas (como lactato de Ringer o solución salina normal) y a dejar las soluciones coloides (como dextrano o almidones) solamente como complemento de las soluciones cristaloides mencionadas, si fuese necesario (25, 121-130). También es importante no hidratar de más a los pacientes (120).

Los estudios en este campo solamente se refieren a población pediátrica y todos, salvo uno, se realizaron en Asia. Tampoco se estudió el régimen de hidratación intravenosa de pacientes con afecciones concomitantes, como obesidad, asma, diabetes, cardiopatías, nefropatías u otras, en las cuales el régimen podría requerir algoritmos diferentes. Se requiere investigar más los casos de adultos con y sin enfermedades concomitantes, particularmente en países de América Latina y el Caribe. Los efectos adversos de los diferentes tipos de soluciones tampoco han sido suficientemente estudiados, particularmente en relación con la población adulta (120).

Es posible que el adiestramiento adecuado al personal médico y paramédico para la administración de líquidos sea clave para obtener buenos resultados. Hay pruebas de que la reorganización de los servicios para garantizar la rehidratación inmediata de los pacientes que la necesitan durante los brotes epidémicos de dengue puede ser determinante (131, 132).

Respecto al uso de corticoides en el tratamiento del síndrome de choque por dengue, se publicó en 2014 un metaanálisis sobre ocho estudios clínicos realizados también entre población pediátrica (18, 133-139). En él no se encontró disminución de la mortalidad (riesgo relativo [RR] = 0,68; intervalo de confianza [IC] 95% = 0,42 – 1,11), de la necesidad de transfusiones (RR = 1,08; IC 95% = 0,52 – 2,24), del riesgo de hemorragias pulmonares (RR = 0,97; IC 95% = 0,06 – 14,82) ni del riesgo de convulsiones (RR 6,79; IC = 95% 0,36 – 126,24) en los pacientes tratados con corticoides comparados con los que recibieron placebo. Sin embargo, los días de hospitalización fueron en promedio 1,1 más en el grupo de intervención (12).

No existe hasta el momento un medicamento antiviral de eficacia demostrada contra el dengue, aunque en la actualidad hay varias investigaciones en curso que abordan este tema (16, 140).

### **5.2.5 Tratamiento del choque por dengue**

Se recomienda iniciar la rehidratación intravenosa con solución cristaloides a razón de 20 ml/kg de peso corporal infundida en 15 a 30 minutos. Habrá que observar la evolución del paciente: si desaparecen los signos de choque, se disminuirá el volumen de líquidos a 10 ml/kg por hora, por una a dos horas, siempre controlando la condición hemodinámica del paciente mediante la toma repetida de los signos vitales ya señalados anteriormente. Repita el hematocrito. En los

adultos, la rehidratación intravenosa se hace de acuerdo al estado hemodinámico con la presión arterial media y la frecuencia cardiaca, evitando la sobrecarga de líquidos o la hidratación insuficiente (1, 141).

Si la evolución clínica es satisfactoria y el segundo hematocrito disminuye con respecto al primero, se disminuirá el volumen de líquidos de hidratación a entre 5 y 7 ml/kg por hora, durante 4 a 6 horas; de ahí en adelante, se mantiene la hidratación, según el estado hemodinámico del paciente.

- Por el contrario, si después del primer bolo<sup>1</sup> de hidratación el paciente continúa con signos de choque, habrá que repetir la dosis de volumen de cristaloides a razón de 20 ml/kg a infundir en 15 a 30 minutos; se reevalúa la condición hemodinámica del paciente y se toma una nueva muestra para hematocrito. Si con ese volumen de líquidos el paciente mejora, desaparece el choque y disminuye el hematocrito, se continúa el aporte de líquidos, tal como se refirió anteriormente en relación con el paciente con evolución favorable.
- Si luego de haber administrado dos bolos de cristaloides por vía intravenosa el paciente continúa inestable y el hematocrito sigue alto comparado con el de base, se administra un tercer bolo de cristaloides a igual dosis y velocidad que el anterior. Si con esa tercera administración el paciente muestra mejoría clínica, se disminuirá progresivamente el volumen de líquidos de hidratación intravenosa, tal como se ha señalado anteriormente.
- Si el paciente continúa con signos vitales inestables (choque persistente) y el hematocrito se mantiene elevado en relación con el de base, a pesar del tratamiento con cristaloides en la dosis referidas, es el momento de sopesar la administración excepcional de alguna solución coloidal a razón de 10 a 20 ml/kg infundida en 30-60 minutos.
- Luego de esa dosis, se evalúa al paciente nuevamente. Si se observa mejoría clínica y el hematocrito disminuye, se administra solución coloidal a razón de 10 ml/kg/hora, durante 1 a 2 horas y se continúa reduciendo progresivamente, según la evolución del paciente.
- Si el paciente no mejora, se administra una segunda dosis de coloides, a razón de 10 a 20 ml/kg en una hora.
- Si el paciente no mejora, se evalúa nuevamente su condición hemodinámica (signos vitales y diuresis) para lo cual se habrá de:
  - Determinar la función de bomba (miocardiopatía, miocarditis) y el uso de aminas;
  - Evaluar las condiciones médicas concomitantes (cardiopatías, neumopatías, vasculopatías, nefropatías, diabetes, obesidad, embarazo complicado) y tratar, en lo posible, de estabilizar la condición de base;

<sup>1</sup> Un bolo corresponde al volumen que se administra en < 30 minutos. Una carga es el volumen que se administra en 30 a 60 minutos.

- Evaluar la acidosis persistente y el riesgo de hemorragia (oculta) y tratarlas;
- De necesitarse otros bolos de solución hidratante durante las próximas 24 horas, la velocidad y el volumen de cada bolo dependerán de la respuesta clínica. Los pacientes con dengue grave deben ser ingresados, preferentemente, en salas de cuidados intensivos, en las cuales el personal médico y de enfermería haya sido entrenado y haya aceptado la aplicación del protocolo de dengue.

En el anexo O se indica la elección de líquidos intravenosos para la reanimación. El cálculo de los líquidos para el mantenimiento de los pacientes de peso normal figura en el anexo P y el cálculo de necesidades de líquidos para niños y adultos se detallan en el anexo Q. En el caso de pacientes con sobrepeso u obesidad, es necesario calcular los líquidos en base al peso ideal estimado (anexos R y S).

En el momento en que se produzca una disminución súbita del hematocrito no acompañada de mejoría del paciente, habrá que pensar que podría haber ocurrido alguna hemorragia importante y debe considerarse la necesidad de practicar una prueba cruzada y transfundir concentrado de glóbulos rojos (5 a 10 ml/kg), cuyos volúmenes pueden repetirse según la evolución del paciente (véase el numeral 6.2.4.2, a continuación).

Además, es necesario evaluar la función de coagulación del paciente (tiempo de protrombina (TP), tiempo parcial de tromboplastina activada (TPTa) y fibrinógeno). Si el fibrinógeno es menos de 100 mg/dl, se debe priorizar la transfusión 0,15 U/kg de crioprecipitados (1 U/10 kg). Si el fibrinógeno es más de 100 mg y el TP y TPTa son más de 1,5 veces los valores normales del control, se debe considerar la transfusión de plasma fresco congelado (10 ml/kg) en 30 minutos.

Habrà de considerarse la transfusión de plaquetas (142) en caso de:

- Sangrado persistente no controlado, después del estado de choque, con factores de coagulación corregidos y con trombocitopenia y tiempo de sangría mayor de 1,5 veces el normal. (Anexo T)
- Cesàrea u otra cirugía de urgencia con riesgo de sangrado, el recuento de plaquetas debe ser mayor de 50.000 mm<sup>3</sup>; y en cirugía ocular y neurocirugía, el recuento de plaquetas debe ser mayor de 100.000 mm<sup>3</sup>.

### **5.2.6 Tratamiento de las complicaciones hemorràgicas**

La hemorragia de mucosas puede presentarse en cualquier caso de dengue, pero si el paciente se mantiene estable con la reanimación con líquidos, su caso debe considerarse sangrado de bajo riesgo. Por lo general, el sangrado mejora rápidamente durante la fase de recuperación. En el dengue, la trombocitopenia no es necesariamente un factor de sangrado y no está indicado el uso profiláctico de plaquetas, ya que no se ha demostrado la utilidad transfundirlas en esa

circunstancia (142-145). Si ya se ha presentado hemorragia, la decisión de transfundir plaquetas debe tomarse siempre a partir del cuadro clínico y de la situación particular de cada paciente y no justificarse solamente por un recuento plaquetario bajo. Se debe recordar que las hemorragias en el dengue son multicausales y no exclusivamente por trombocitopenia (146).

Los pacientes con trombocitopenia marcada, cuyo recuento plaquetario puede llegar a menos de 10.000 mm<sup>3</sup>, deben guardar reposo absoluto, estrictamente acostados y tomarse con ellos medidas para protegerlos de traumatismos y reducir el riesgo de sangrado. No se deben aplicar inyecciones intramusculares para evitar hematomas. Habrá de tenerse presente que la trombocitopenia en el dengue es transitoria y autolimitada y no requiere la administración de corticoides ni otra medicación (16). No se ha encontrado diferencia en los recuentos plaquetarios posteriores al tratamiento con altas dosis de inmunoglobulina intravenosa, tampoco en la duración de la trombocitopenia ni en los niveles de anticuerpos antiplaquetarios (147). Con plasma fresco congelado se obtuvo un recuento plaquetario mayor que con solución salina normal a las 12 horas después del tratamiento, pero ese efecto no se mantuvo a las 24 y 48 horas (148).

Cuando el sangrado es significativo, generalmente es de origen digestivo o, si se trata de mujeres adultas, transvaginal. El sangrado del tracto digestivo superior puede no ser aparente por muchas horas, hasta que ocurra la primera evacuación negruzca o melena. También pueden presentarse hemorragia pulmonar o intracraneal, ambas de mal pronóstico, por cuanto pueden constituir el inicio de la fase final del paciente. Debe recalarse que, la mayoría de las veces, las grandes hemorragias se presentan durante o después del choque, por lo cual evitar el choque o tratarlo eficaz y tempranamente previene complicaciones de esa naturaleza.

Los pacientes con riesgo de hemorragia grave son aquellos con:

- choque prolongado o resistente al tratamiento
- choque con hipotensión asociada a insuficiencia renal o hepática y acidosis metabólica grave y persistente
- uso de agentes antiinflamatorios no esteroideos
- enfermedad ulcerosa péptica preexistente
- tratamiento anticoagulante
- alguna forma de trauma, entre ellas, la inyección intramuscular

El paciente con dengue que tiene alguna enfermedad hemolítica de base corre el riesgo de hemólisis aguda con hemoglobinuria y podría necesitar transfusión de sangre. Los pacientes con anemia por hematíes falciformes (anemia drepanocítica) que contraen dengue pueden tener una evolución muy tórpida y fatal (149).

Las hemorragias graves pueden manifestarse por:

- hemorragia persistente, en presencia de inestabilidad hemodinámica, independientemente del nivel de hematocrito
- descenso del hematocrito después de la reanimación con líquidos, junto con inestabilidad hemodinámica
- choque persistente que no responde al tratamiento con líquidos consecutivos de 60 ml/kg
- choque con disminución del hematocrito basal, antes de la reanimación con líquidos

La transfusión de sangre salva vidas y debe indicarse en cuanto se sospeche o compruebe la presencia de hemorragia grave (150, 151). Sin embargo, debe hacerse con cautela, porque existe el riesgo de sobrecargar al paciente de líquidos. Las recomendaciones actuales son de usar glóbulos rojos empacados en lugar de sangre completa (150, 151). Asimismo, no habrá de esperarse a que el hematocrito baje a niveles peligrosos antes de transfundir sangre y sí habrá que tener en cuenta que si bien la recomendación de las normas internacionales de manejo de la sepsis grave y el choque séptico consideran que un hematocrito de menos de 30% es indicación inmediata de transfusión sanguínea, esa recomendación no se aplica a los casos graves de dengue (152). La razón de esto es que, en el dengue, la hemorragia generalmente se presenta después de un período de choque prolongado, precedida de extravasación de plasma, durante la cual los valores del hematocrito aumentan antes de que surja hemorragia grave. Cuando se produce una hemorragia, el hematocrito cae y, como resultado, su nivel podría no ser tan bajo, como es el caso en ausencia de extravasación del plasma. Por esa misma razón, puede ser riesgoso esperar que la hemoglobina de un paciente con dengue baje a 7 g/dl antes de indicar transfusión de glóbulos, tal como algunos investigadores clínicos recomiendan para otras situaciones no relacionadas con el dengue (153).

La administración de factor VII recombinante ha mostrado mejoramiento del sangrado 2 horas después de habérselo utilizado, pero su eficacia no fue estadísticamente significativa a las 6, 12 y 24 horas después del tratamiento respecto al grupo control (placebo) (154).

Habrà de tenerse mucho cuidado al introducir una sonda nasogàstica, pues ella puede causar hemorragia grave y bloquear las vÌas respiratorias; es preferible usar una sonda orogàstica. Si se va a cateterizar la vejiga, una sonda bien lubricada minimiza el trauma durante su introducci3n. Cuando sea indispensable tomar la presi3n venosa central, se sugiere colocar un cat3ter por vÌa femoral o perif3rico. Deberà evitarse al m3ximo la inserci3n de cat3teres subclavios o yugulares, asÌ como los procedimientos invasivos para el drenaje de vol3menes de plasma extravasados.

### 5.2.7 Tratamiento de la sobrecarga de volumen

La sobrecarga de volumen, con grandes derrames pleurales y ascitis, es una causa común de insuficiencia respiratoria aguda en el dengue grave. Otras causas incluyen el edema pulmonar agudo, la acidosis metabólica importante por choque grave y el síndrome de dificultad respiratoria aguda.

Las causas de sobrecarga de volumen son:

- la administración rápida o excesiva de líquidos por vía intravenosa sin una evaluación constante de la hemodinámica, sobre todo en pacientes adultos;
- el uso incorrecto de soluciones polielectrolíticas hipotónicas en lugar de isotónicas;
- la administración de grandes volúmenes de líquido intravenoso a pacientes en los que no se ha detectado sangrado grave;
- la transfusión inapropiada de plasma fresco o soluciones coloidales;
- la administración de líquidos intravenosos después de resuelta la extravasación de plasma (24 a 48 horas después de la disminución de la fiebre);
- la presencia de enfermedades concomitantes;
- en algunos pacientes, el dengue afecta la función renal, que se manifiesta en dificultad para reabsorber líquidos en el túbulo distal, trastorno de la función glomerular o ambas (155). En un estudio de enfermos de dengue, se demostró que la aplicación de métodos no invasivos, tales como la espectrometría bioeléctrica de impedancia llevaba a: (i) que a las 48 horas de la disminución de la fiebre, se producía un aumento de la relación agua extracelular/agua intracelular, que es mayor cuanto más grave es el cuadro clínico de dengue y (ii) que la expansión del espacio extracelular en el dengue grave parece deberse principalmente a la disminución de la depuración renal (156).

Las características clínicas tempranas de la sobrecarga de volumen son dificultad respiratoria, taquipnea, tiraje intercostal, estertores crepitantes y sibilancias, grandes derrames pleurales, ascitis a tensión, ingurgitación yugular y aumento de la presión arterial media y taquicardia. Las características clínicas tardías son edema pulmonar agudo y choque irreversible (por alteración cardíaca, a veces en combinación con hipovolemia).

Estudios adicionales: radiografía de tórax, electrocardiograma, gases arteriales, ecocardiograma y enzimas cardíacas.

#### **Plan de acción para el tratamiento de la sobrecarga de volumen:**

- La administración de oxígeno debe iniciarse de inmediato.
- Se debe suspender la administración intravenosa de líquidos intravenosa durante la fase de recuperación, para permitir que el líquido extravasado

regrese al compartimiento intravascular. Esto lleva a iniciar la diuresis y a resolver el derrame pleural y la ascitis. Saber determinar cuándo suspender la administración de líquidos intravenosos es clave para prevenir la sobrecarga de volumen, al igual que la evaluación hemodinámica (presión arterial, presión de pulso, presión arterial media, frecuencia cardíaca) repetida del paciente que está recibiendo grandes volúmenes de líquido por vía intravenosa. Los líquidos intravenosos deben discontinuarse o reducirse a la velocidad mínima necesaria si:

- ya no hay extravasación de plasma;
- la presión arterial, el pulso y la perfusión periférica están normales;
- hay disminución del hematocrito y la presión arterial media y la presión de pulso son normales;
- no ha habido fiebre por más de 24 a 48 horas (sin administración de antipiréticos);
- se han resuelto los síntomas abdominales, y
- la diuresis es adecuada.

El manejo de la sobrecarga de volumen varía de acuerdo con la fase de la enfermedad y el estado hemodinámico del paciente. Si ese último es normal y se ha superado la fase crítica (después de 24 o 48 horas del descenso de la fiebre), se deben suspender los líquidos intravenosos y mantener la vigilancia estricta. Si es necesario, se debe administrar furosemida, según la condición del paciente. Es necesario controlar el potasio sérico y corregirlo si surge hipopotasemia.

Si el paciente tiene un estado hemodinámico estable pero aún se encuentra en la fase crítica, habrá que reducir los líquidos intravenosos de acuerdo con ello. Se deben evitar los diuréticos durante la fase de extravasación de plasma, pues pueden contribuir a la disminución del volumen intravascular.

Los pacientes que permanecen en choque con valores de hematocrito normales o bajos, pero muestran signos de sobrecarga de volumen, podrían tener hemorragia oculta; la infusión continuada de grandes volúmenes de líquidos intravenosos solamente producirá resultados adversos.

### **5.2.8 Otras complicaciones del dengue**

Los pacientes con dengue pueden presentar hiperglucemia o hipoglucemia, aun en ausencia de diabetes mellitus o de agentes hipoglucemiantes (157). En casos graves de dengue, también se observan con frecuencia alteraciones de los electrolitos y desequilibrios ácido-base, probablemente relacionados con las pérdidas gastrointestinales por vómito o diarrea o como consecuencia de la administración incorrecta de soluciones hipotónicas para reanimar al paciente y corregir su deshidratación. Puede presentarse: hiponatremia, hipopotasemia, hiperpotasemia, hipomagnesemia, desequilibrios del calcio sérico y acidosis

metabólica. También, hay que estar alerta para detectar infecciones concomitantes e infecciones asociadas a la atención sanitaria.

### **5.3. Atención de apoyo y terapia adyuvante**

La atención de apoyo y la terapia adyuvante pueden ser necesarias en casos graves de dengue e incluir:

- Tratamiento con fármacos vasopresores inotrópicos (Anexo U).
- Diálisis, de preferencia hemodiálisis, ya que la diálisis peritoneal conlleva riesgo de hemorragia. Si esto no es posible, algunos especialistas consideran que la diálisis peritoneal ha de iniciarse, preferentemente, al finalizar la fase crítica.
- Tratamiento particular y específico de la insuficiencia de órganos de acuerdo a lo establecido para cada una de esas complicaciones, tales como la insuficiencia hepática grave, la encefalopatía o encefalitis, las alteraciones cardíacas, como trastornos de la conducción y de la contractilidad por miocarditis o miocardiopatía y otras. Se han llevado a cabo pruebas de utilización de corticoides en las etapas iniciales de las complicaciones del dengue, sin que aún se disponga de resultados concluyentes sobre su eficacia (12, 17), así como de la utilización de cloroquina y otros fármacos con efecto inmunomodulador, tales como las estatinas.

### **5.4. Algoritmo de intervención y atención de los casos de dengue**

A continuación figura el algoritmo para la atención de los casos clínicos de dengue, basado en su clasificación de gravedad.

## Dengue: definiciones clínicas, categorías de intervención y atención de casos

Definiciones clínicas

Caso sospechoso de dengue: es la persona que vive o ha viajado en los últimos 14 días a zonas con transmisión de dengue y presenta fiebre aguda, habitualmente de 2 a 7 días de evolución, y dos o más de las siguientes manifestaciones: náusea/vómitos, exantema, cefalea/dolor retroorbitario, mialgia/artralgia, petequias o prueba de torniquete positiva (+), leucopenia, con cualquier signo de alarma o de gravedad o sin ellos.

También se considera caso sospechoso a todo niño que reside o haya viajado en los últimos 14 días a una zona con transmisión de dengue que presenta cuadro febril agudo, por lo general, de 2 a 7 días de evolución, sin signos de focalización neurológica.

**Pregunte: ¿Tiene el paciente algún signo de alarma o de gravedad?**

No

Dengue sin signos de alarma (DSSA)

Pregunte:  
¿Hay condiciones asociadas o riesgo social?

No

### Categoría de intervención A

Cuidados mínimos en el hogar por la familia, evaluación cada 24-48 horas por el personal de salud de las unidades de dengue ubicadas en el primer nivel de atención.

Si

### Categoría de intervención B1

Cuidados mínimos supervisados por personal de salud. Internar en las unidades de dengue del primer y segundo nivel de atención durante la jornada matutina, mientras dure la fiebre y hasta 48 horas después de ella se acabe.

Si

Dengue con signos de alarma (DCSA)

### Categoría de intervención B2

Cuidados intermedios y evaluación horaria por personal de salud calificado en unidades de dengue ubicadas en los tres niveles de atención, preferiblemente en hospitales básicos y de segundo nivel de atención.

Dengue grave (DG)

### Categoría de intervención C

Evaluación minuto a minuto por personal altamente calificado. Estabilizar en el lugar donde se hace el diagnóstico y continuar el tratamiento durante el traslado a un hospital de mayor complejidad.

Todo paciente clasificado como DCSA o DG requiere observación estricta e intervención médica inmediata.

Categorías de intervención

**Categoría de intervención A - DSSA**

Manejo de casos

**Criterios de grupo**

- paciente sin signos de alarma
- sin condiciones asociadas
- sin riesgo social
- tolera plenamente administración por la vía oral y
- micción normal en las últimas 6 horas

**Pruebas de laboratorio**

- hemograma completo al menos cada 48 horas (hematocrito, plaquetas y leucocitos)
- IgM a partir del quinto día de inicio de la enfermedad

**Tratamiento**

- reposo en cama
- uso estricto de mosquitero durante la fase febril
- ingesta de líquidos adecuada

**adultos: cinco vasos de 250 ml o más por día**

**niños: líquidos abundantes por vía oral**

- paracetamol

**adultos: 500 mg/dosis cada 6 horas; dosis máxima diaria: 4 g**

**niños: 10mg/kg/dosis c/6 horas**

- no administrar aspirina ni antiinflamatorios no esteroideos
- no administrar corticoides
- no administrar antibióticos
- contraindicada la vía intramuscular o rectal
- siempre se acompañará de un adulto entrenado en el manejo de dengue
- pacientes con hematocrito estable pueden continuar su atención en el hogar

**Citas de control**

**Evaluar inmediatamente si:**

- presenta un signo de alarma o choque
- presenta criterios de hospitalización (véase el Anexo F)
- no orina en 6 horas o más
- el paciente se siente peor o así lo indica quien lo atiende

**Evaluar cada 48 horas en ausencia de los puntos anteriores**

**Qué habrá que evaluar en cada una de las citas de control**

- la evolución de la enfermedad
- el hematocrito en cuanto se disponga del informe (observar si aumenta progresivamente)
- si la enfermedad continua activa (las plaquetas siguen disminuyendo)
- la leucopenia
- detectar signos de alarma, si los hay

**En estas citas de control también habrá que**

- recalcar al paciente o a quienes tienen a cargo su cuidado que regresen urgentemente a las unidades de dengue u hospital si se presenta uno o más de los signos de alarma y
- proporcionar por escrito una lista de los cuidados que el paciente requiere en el hogar.

**Notificación a epidemiología en un plazo de 24 horas.**

## Categoría de intervención B1 - DSSA y condiciones asociadas

**Condiciones asociadas:** embarazo, niño menor de 1 año de edad, adulto mayor de 65 años de edad, obesidad mórbida, hipertensión arterial, diabetes mellitus, daño renal, enfermedades hemolíticas, hepatopatía crónica, paciente que recibe tratamiento anticoagulante, otras.

**Riesgo social:** vive solo o lejos de donde puede recibir atención médica, falta de transporte, pobreza extrema.

### Pruebas de laboratorio

- hemograma completo en los primeros tres días de iniciada la enfermedad
- IgM a partir del quinto día de inicio de la enfermedad

### Tratamiento

- Mantener hidratado al enfermo por vía oral. En caso de intolerancia a la vía oral, iniciar tratamiento intravenoso con cristaloides (lactato de Ringer o solución salina (0,9%) a dosis de mantenimiento: (2 a 4 ml/ kg/hora) y reiniciar la vía oral lo más pronto posible.
- Dar tratamiento sintomático igual al Grupo A.

### Además, el paciente

- hará uso estricto de mosquitero en la fase febril
- recibirá información como en el Grupo A.

### Para la condición asociada dar atención específica supervisada

#### Vigilar/evaluar

- signos vitales: pulso, frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, temperatura, presión arterial
- curva de temperatura
- equilibrio hídrico: ingresos y egresos (informar las veces que orina)
- signos de alarma (principalmente el día que cae la fiebre)
- laboratorio: según el tipo de condición asociada (hematocrito, leucocitos, glucosa, electrolitos, entre otros).
- hematocrito, plaquetas y leucocitos cada 24 a 48 horas
- educación sobre los signos de alarma

#### Citas de control

- Ver Grupo A.

### Criterios de referencia al hospital (véanse más detalles en el anexo F)

- presencia de cualquier signo de alarma
- presencia de cualquier signo o síntoma relacionado con la extravasación de plasma (posible hipotensión)
- sangrado espontáneo
- cualquier dato de disfunción orgánica
- presencia de enfermedad concomitante (embarazo complicado, infección asociada)

**Notificación a epidemiología en un plazo de 24 horas.**

Manejo de casos

## Categoría de intervención B2 - DCSA

Manejo de casos	<p><b>Criterios de grupo</b> Es todo caso de dengue que presente uno o más de los siguientes signos o síntomas cerca de la caída de la fiebre y preferentemente a la caída de la fiebre:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- dolor abdominal intenso o a la palpación del abdomen</li> <li>- vómitos persistentes</li> <li>- acumulación de líquidos (ascitis, derrame pleural o pericárdico)</li> <li>- sangrado de mucosas</li> <li>- letargo/irritabilidad</li> <li>- hipotensión postural (lipotimia)</li> <li>- hepatomegalia &gt; 2 cm</li> <li>- aumento progresivo del hematocrito</li> </ul>
	<p><b>Pruebas de laboratorio</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- hemograma completo antes de hidratar al paciente</li> <li>- muestra para RT-PCR, NS1, IgM, e IgG al primer contacto. Repetir IgM, IgG de 10 a 14 días después de la primera muestra, si ninguna de las pruebas virales fue positiva</li> </ul>
	<p><b>Tratamiento</b> <b>El no disponer de un hematocrito no debe retrasar el inicio de la hidratación.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Administrar lactato de Ringer o Hartmann o solución salina 0,9%: 10 ml/kg en 1 h.</li> <li>- Reevaluar: si persisten los signos de alarma y la diuresis es de menos de 1 ml/kg/h, repetir la carga con cristaloides isotónico 1 o 2 veces más.</li> <li>- Reevaluar: si se observa mejoría clínica y la diuresis es <math>\geq</math> de 1 ml/kg/h, reducir el goteo a 5-7 ml/kg/h y continuar por 2 a 4 h. Si continúa la mejoría clínica, reducir a 3-5 ml/kg/h por 2 a 4 h. Luego continuar el goteo a razón de 2-4 ml/kg/h por 2 a 4 horas según las necesidades del paciente.</li> <li>- Reevaluar el estado clínico del paciente. Repetir el hematocrito y, si continúa igual o tiene un aumento mínimo, continuar el goteo a razón de 2-4 ml/kg/h por 2 a 4 h más.</li> <li>- Si hay deterioro de signos vitales o incremento rápido del hematocrito: tratar como Grupo C y referir al siguiente nivel de atención.</li> <li>- Reevaluar el estado clínico del paciente, repetir el hematocrito y modificar la velocidad de infusión de líquidos.</li> <li>- Reducir gradualmente la velocidad de los líquidos cuando el volumen de fuga de plasma disminuya o haya finalizado la fase crítica.</li> </ul> <p><b>Criterios de mejoría clínica</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- desaparición progresiva de los signos de alarma</li> <li>- remisión progresiva de la sintomatología general</li> <li>- signos vitales estables</li> <li>- diuresis normal o aumentada</li> <li>- disminución del hematocrito a menos del valor base en un paciente estable</li> <li>- buena tolerancia a la vía oral</li> <li>- recuperación del apetito</li> </ul> <p><b>Evaluación horaria de</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- signos vitales y perfusión periférica hasta 4 h después de finalizada la fase crítica</li> <li>- diuresis hasta 4 a 6 h después de finalizada la fase crítica</li> <li>- hematocrito antes y después de la reanimación con líquidos, luego cada 12 a 24 h</li> <li>- glicemia cada 12 o 24 h</li> <li>- otros estudios (según órgano afectado y enfermedad asociada)</li> </ul> <p><b>Notificación a epidemiología en un plazo de 24 horas.</b></p>

## Categoría de intervención C - DG

### Criterios de grupo

Todo caso de dengue que tenga una o más de las siguientes manifestaciones:

1. Choque o dificultad respiratoria debido a extravasación grave de plasma. Choque evidente por: pulso débil o indetectable, taquicardia, extremidades frías y llenado capilar >2 segundos, presión de pulso  $\leq 20$  mmHg: hipotensión en fase tardía.
2. Sangrado grave: según la evaluación del médico tratante (ejemplo: hematemesis, melena, metrorragia voluminosa, sangrado del sistema nervioso central).
3. Compromiso grave de órganos: tales como daño hepático (AST o ALT  $\geq 1000$  U), sistema nervioso central (alteración de conciencia), corazón (miocarditis) u otros órganos.

### Pruebas de laboratorio

Hemograma completo, RT-PCR o NS1 (primeros cuatro días de la enfermedad) e IgM/IgG (a partir del quinto día del inicio de la enfermedad). Si los resultados de las pruebas RT-PCR o NS1 son negativos, repetir IgM e IgG 14 a 21 días después de haber tomado la primera muestra. Otras pruebas según el órgano afectado, por ejemplo, transaminasas, gases arteriales, electrolitos, glicemia, nitrógeno ureico y creatinina, enzimas cardíacas, cultivos, radiografía de tórax, ultrasonografía torácica o abdominal o ambas, ecocardiograma, electrocardiograma.

### Tratamiento del choque

Obtener un hematocrito antes de hidratar al paciente; el no disponer de hematocrito no debe retrasar el inicio de la hidratación.

- ABC y monitoreo de signos vitales cada 5 a 30 minutos
- Oxigenoterapia
- Iniciar hidratación intravenosa con cristaloides (lactato de Ringer o solución salina 0,9%) a 20 ml/kg en 15 a 30 min. (a la embarazada y a los adultos mayores de 65 años los bolos se administran a 10 ml/kg en 15 a 30 minutos).
- Si desaparecen los signos de choque, disminuir el volumen de líquido a 10 ml/kg/h; continuar por 1 a 2 h. Repetir el hematocrito.
- Si la evolución es satisfactoria, disminuir el goteo a razón de 5-7 ml/kg/h, por 4 a 6 h; continuar a razón de 3-5 ml/kg/h por 2 a 4 h, luego mantener a 2-4 ml/kg/h, por 24 a 48 h.
- Si no hay mejoría, administrar un segundo bolo con lactato de Ringer o solución salina 0,9% a 20 ml/kg en 15 a 30 min. (a la embarazada y los adultos mayores de 65 años, 10 ml/kg). Si hay mejoría, disminuir el goteo a 10 ml/kg/h y continuar por 1 a 2 horas. Si continúa la mejoría, disminuir el goteo a 5-7 ml/kg/h, por 4 a 6 h y continuar la hidratación como se señaló anteriormente.
- Si no hay mejoría repetir un tercer bolo con lactato de Ringer o solución salina 0,9% a 20 ml/kg en 15 a 30 minutos
- Si hay mejoría, disminuir el goteo a 10 ml/kg/h y continuar el goteo por 1 a 2 horas. Si continúa la mejoría, disminuir el goteo a 5-7 ml/kg/h, por 4 a 6 h y continuar la hidratación como se señaló anteriormente.
- Repita el hematocrito. Si continúa alto en comparación con el de base, se puede continuar con cristaloides o cambiar la solución IV a coloides. Reevaluar después de la reanimación. Si se observa mejoría, cambiar a solución cristaloides 10 ml/kg/h, por 1 a 2 h y continuar la reducción del goteo como se mencionó antes.
- Si el paciente continúa en choque, administrar coloides por segunda vez en la misma dosis y tiempo ya señalados. Continuar con cristaloides, según se indicó anteriormente.

<b>Categoría de intervención C - DG</b>		<b>(Continuación)</b>
<b>Manejo de casos</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Si el paciente sigue inestable, revisar al hematocrito tomado después de cualquier bolo anterior. El hematocrito que ha disminuido bruscamente y la inestabilidad hemodinámica sugieren sangrado y la necesidad urgente de tomar una prueba cruzada y transfundir sangre o derivados inmediatamente.</li> </ul> <p>Tratamiento de la hemorragia: glóbulos rojos 5-10 ml/kg o sangre fresca a 10-20 ml/kg</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Si el paciente no mejora, evaluar nuevamente la situación hemodinámica.</li> <li>– Evaluar la función de bomba (miocardiopatía, miocarditis) defina el uso de aminos.</li> <li>– Evaluar las condiciones médicas concomitantes (cardiopatía, neumopatía, vasculopatía, nefropatía, diabetes, obesidad, embarazo). Estabilizar la afección de base.</li> <li>– Valorar la acidosis persistente y el riesgo de hemorragia oculta y tratarlas.</li> </ul> <p><b>Notificar a epidemiología en un plazo de 24 horas.</b></p>	

<b>Criterios de alta para las categorías B1, B2 y C (Anexo G)</b>
<p><b>Todos estos criterios deben cumplirse a la vez:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– ausencia de fiebre por 48 horas, sin haberse administrado antipiréticos</li> <li>– mejoría del estado clínico               <ul style="list-style-type: none"> <li>• bienestar general</li> <li>• buen apetito</li> <li>• estado hemodinámico normal</li> <li>• diuresis normal o aumentada</li> <li>• sin dificultad respiratoria</li> <li>• sin evidencia de sangrado</li> </ul> </li> <li>– recuento de plaquetas con tendencia ascendente</li> <li>– hematocrito estable sin administración de líquidos intravenosos</li> </ul>



## 6. DIRECTRICES PARA LA ORGANIZACIÓN DE LOS SERVICIOS DE SALUD EN SITUACIONES DE BROTE O DE EPIDEMIA DE DENGUE



### Introducción

Cada país, región o ciudad debe tener elaborado y en proceso de ejecución un programa para la prevención y control del dengue, que incluya cada uno de los componentes que conforman la Estrategia de Gestión Integrada del Dengue (EGI-Dengue) (158). Sus objetivos principales son evitar la transmisión de la enfermedad; lograr una vigilancia epidemiológica en la cual confluyan armoniosamente los otros tipos de vigilancia (viroológica, serológica, clínica, entomológica y ambiental); llevar a cabo la capacitación de los recursos humanos, y disponer de planes de contingencia para el reordenamiento de los sistemas de salud que se puedan aplicar tan pronto comienza un brote epidémico en cada lugar (159). Ese plan de contingencia debe incluir la atención médica, los laboratorios, la disposición de fondos para adquirir equipos y reactivos y contratar recursos complementarios, los acuerdos con otras instituciones que prestan atención médica para disponer de un mayor número de camas de hospitalización, si fuese necesario, y, en general, todo lo que se necesita para alcanzar el propósito principal: evitar las muertes por dengue (160).

Este capítulo se trata de ese reordenamiento para casos de urgencia; su contenido fue tomado en gran medida del documento *"Diretrizes para a organização dos serviços de atenção à saúde em situação de aumento de casos ou de epidemia de dengue – 2011"* (161), que fue adaptado para generalizarlo y poderlo aplicar en los países de América Latina, con las modificaciones propias de cada lugar.

El dengue es un problema complejo que demanda recursos humanos, financieros y de infraestructura en los principales centros de atención urbanos. Las pautas para la prevención y el control de las epidemias de dengue tienen como principal objetivo evitar las defunciones, así como prevenir y controlar las epidemias. Para lograr tales resultados, es necesario promover la atención oportuna y correcta de los pacientes, organizar las funciones de prevención y el control y fortalecer la articulación de las diferentes áreas y servicios.

Para reducir la mortalidad causada por el dengue, se requiere el reconocimiento temprano de los casos sospechosos y el tratamiento correcto del paciente según el protocolo clínico recomendado en las guías de la OPS para la atención de enfermos de dengue en la Región de las Américas (56).

En una evaluación reciente que llevara a cabo el Ministerio de Salud del Brasil con el apoyo de los departamentos de salud de los estados y los municipios, se trató de determinar los factores relacionados con la mortalidad por dengue, así como el acceso del paciente a la red de servicios de salud, la calidad de la

atención dada a los pacientes con sospecha de dengue y la organización de los servicios para la atención de los enfermos. En cuanto a la organización de los servicios de salud, se constató que los insumos, equipamiento, medicamentos y exámenes no constituían un problema para la calidad de la atención; no obstante, el tiempo de espera y apoyo logístico para obtener los resultados de las pruebas de laboratorio, la disponibilidad de camas, la falta de precisión del flujo de pacientes a las unidades de referencia y contrarreferencia y el escaso uso de la ficha de seguimiento del paciente con sospecha de dengue pueden haber contribuido a la evolución desfavorable de los casos (162).

Tales observaciones recalcan la necesidad de organizar la red de servicios en todos los ámbitos de la atención, así como de dar capacitación permanente a los profesionales de la salud, trabajar en la acreditación continua pertinente e integrar la vigilancia del dengue en la atención primaria de salud. De acuerdo con el Dr. Eric Martínez, “tan importante como la prevención de la transmisión del dengue, es la preparación de los servicios de salud para atender adecuadamente a los pacientes y prevenir las muertes. Debemos aspirar a no tener epidemias, pero, si ellas ocurren, hay que evitar las muertes. Un buen gerente de salud, es capaz de salvar más vidas durante una epidemia de dengue que los médicos” (91).

Con la publicación de las presentes pautas de organización de los servicios para el cuidado de la salud en situaciones de epidemia de dengue, la OPS aspira a ayudar a los países a organizar esos servicios y reducir la mortalidad por dengue.

### **Antecedentes**

En la mayoría de los casos, la atención de los pacientes que sufren de dengue tiene la característica de no requerir tecnología ni instalaciones de mayor complejidad y costo. Sin embargo, el abordaje oportuno, la clasificación correcta del caso y su manejo son elementos críticos de la atención para evitar la muerte de los casos graves.

Con ese fin, el equipo de atención médica debe estar sensibilizado y capacitado para tomar medidas de observación del enfermo en su hogar, detectar los casos mediante visitas al domicilio y prestar servicios de salud como parte de la atención primaria, tanto en las unidades de dengue, como en los servicios de urgencia, las salas de hospitalización y las unidades de cuidados intensivos (UCI). Por lo tanto, la recepción y la clasificación de los pacientes según su riesgo de gravedad deben poderse hacer en todos los sitios de primer contacto del paciente con los servicios de salud, los que también tendrán que realizar el triaje para reducir los tiempos de espera y mejorar la calidad de atención. El abordaje del paciente y su clasificación requieren técnicas de atención, investigación clínica y de laboratorio que estén al alcance de todos los puntos de atención.

El acceso a los diagramas de flujo (que habrán distribuido ampliamente los directores de los servicios de salud), a los insumos y a las pruebas clínicas y

de laboratorio, la hidratación temprana y el acompañamiento del enfermo son componentes vitales de la evolución exitosa de los casos; asimismo, garantizan una buena atención de los pacientes clasificados en los grupos A (dengue sin signos de alarma) y B2 (dengue con signos de alarma). Para los casos clasificados en el grupo C (dengue grave), se requieren servicios de mayor complejidad y costo, aunque en la medida que el diagnóstico sea precoz y oportuno, las complicaciones del dengue serán menos frecuentes y onerosas. Hasta 90% de los casos pueden resolverse en los servicios de atención primaria, en coordinación con otros ámbitos de atención, entre ellos, los servicios privados. En ese sentido, la capacidad de gestión es esencial para que los servicios se articulen en una sola red, con acceso garantizado, seguimiento y calidad de la atención. La función de regulación debe estar presente en los centros de salud, ya sea mediante el dispositivo de ajuste central o según se defina en el protocolo de emergencia elaborado con ese fin. El protocolo contempla la competencia y la clasificación de riesgo de los casos y asegura la derivación oportuna del paciente (a las unidades de dengue en el primer nivel de atención, unidad de urgencia, sala de hospitalización o camas de UCI).

La gestión y organización de los servicios debe garantizar la información, registro y la debida notificación de todos los casos tratados. Además de servir para otros fines, la información proporciona datos para estimar las necesidades de equipo, materiales y medicamentos y para dimensionar de los servicios de trabajo. El registro correcto también facilita el seguimiento de los casos sospechosos de dengue en los diferentes ámbitos de atención. Lo anterior se aplica igualmente a los servicios privados de salud, que habrán tomar las medidas para garantizar el uso de las guías oficiales de atención proporcionadas por los ministerios de salud.

Los equipos de salud deberán garantizar la participación de sus miembros en la formación y aplicación de los protocolos oficiales. La contingencia del dengue se debe planificar mediante la elaboración anticipada de los planes para afrontarla con eficiencia y eficacia. La falta de planificación da lugar a situaciones excepcionales que, en la mayoría de los casos, exigirán nuevos mecanismos de organización de los servicios para resolver los problemas de tiempo y trámites legales que requieren las compras y contrataciones. En consecuencia, es necesario contar con una estructura jurídica y de gestión que establezca las medidas que garanticen la atención de los usuarios. El proceso de organización de los servicios —de manera planificada— para situaciones de crisis exige una gestión articulada de los servicios de atención de la salud. También requiere la colaboración entre las personas a cargo de los servicios de salud de los diferentes ámbitos del sistema sanitario (atención primaria, atención especializada, atención de urgencia, atención hospitalaria y regulación); por lo tanto, tendrá que haber un coordinador, designado por el director correspondiente, que tenga las habilidades requeridas y cuente con la delegación de poder que la función exige.

## 6.1. Atención primaria

### 6.1.1 Organización del trabajo

Si no hubiese un profesional asignado, se recomienda delegar la coordinación de las actividades a un profesional que conozca todos los procesos de atención y apoyo dentro de la organización, que sea también referente del equipo y mantenga la relación con otros servicios.

En situaciones de epidemia, la ampliación del acceso a la atención primaria es esencial, ya que permitirá disponer de las unidades de mayor complejidad para los pacientes derivados que necesiten mayor observación e internación. Para ello, habrá de tenerse en cuenta:

- la proximidad a las áreas de influencia y la predicción de una mayor demanda, según lo indique la situación epidemiológica
- el horario de trabajo y el desempeño
- el espacio físico y la disponibilidad de materiales
- el equipo existente y necesario
- las características de la demanda
- el seguimiento y acompañamiento de los pacientes

Para garantizar una atención oportuna, puede ser necesario suspender las actividades programadas corrientemente, para lo cual se recomienda:

- Redefinir la organización de los servicios en función de la atención de los casos agudos.
- Recibir, clasificar y atender a los pacientes, según lo indica el diagrama de flujo para el dengue.
- Ubicar en la sala de espera a profesionales de la salud que puedan, más allá de ofrecer hidratación temprana, observar a los pacientes para detectar signos de alarma o gravedad y reconocer a los que estén empeorando.
- Aumentar y fortalecer el equipo con médicos generales, internistas, pediatras, personal de enfermería y otros profesionales sanitarios.
- Extender el horario de atención de la unidad (a entre 12 y 24 horas, según sea posible), incluidos fines de semana y feriados, para evitar el hacinamiento en las unidades de urgencia de los hospitales.
- Estimar el número de unidades necesarias y su ubicación, de acuerdo con la realidad local y situación de riesgo.
- Seguir estrictamente las pautas para el diagnóstico, tratamiento prevención y control aprobada por la autoridad sanitaria nacional correspondiente, a partir de las recomendaciones de la OMS y la OPS.

- Notificar todo caso sospechoso a las autoridades encargadas de la vigilancia.
- Proporcionar a todos los profesionales de la salud el diagrama de flujo para la clasificación y manejo de pacientes con sospecha de dengue y las fichas de seguimiento para los casos ambulatorios con sospecha de dengue.
- Programar el seguimiento del paciente en la primera consulta para las consultas subsiguientes.
- Realizar una búsqueda activa de personas con nexo epidemiológico vinculadas al área de influencia de la unidad (buscar casos nuevos y pacientes que no asisten a sus citas programadas).
- Garantizar el transporte adecuado de los pacientes durante las horas de funcionamiento de las unidades de atención primaria.
- Garantizar una comunicación directa con el profesional de referencia para aclarar situaciones específicas y discutir los casos (hospitales, unidades de dengue).
- Instituir una sala de situación con servicio de notificación de casos sospechosos de dengue y establecer el flujo de información diaria para la vigilancia epidemiológica. Los casos graves son de notificación inmediata (teléfono, fax, hojas de cálculo).

### **6.1.2 Estructura de servicio**

- a) Ambiente (de acuerdo a la realidad local)
  - recepción y registro del paciente
  - clasificación de pacientes, espacio adecuado
  - sala de espera
  - consultorio(s)
  - sala para hidratación oral (o espacio apropiado)
  - espacio físico paralelo de observación
  - baños y servicios sanitarios
- b) Material:
  - sillas
  - asientos reclinables (si la unidad hace la hidratación por un período más largo)
  - fuentes de agua bebestible (agua potable)
  - disponibilidad de suero
  - camillas (solo para pacientes en tránsito a la espera de traslado)
    - cilindros de oxígeno
    - glucómetro

- teléfono, fax
  - balanzas (de adultos y pediátrica)
  - máscaras para el uso de oxígeno
  - negatoscopio (si es posible)
  - termómetros
  - tensiómetro para adultos y niños (con manguitos apropiados para la edad)
  - recipientes con tapa para desechos o basura
  - toallas de papel
  - jarras y vasos para administrar soluciones electrolíticas de hidratación disponible en la sala de espera y en la de rehidratación oral
  - tarjeta de citas para las consultas de seguimiento de los pacientes con dengue
  - material para infusión intravenosa (trípodes, sueros, agujas de varios calibres, descartables, jeringas, algodón, esparadrapo, alcohol)
  - batas, guantes, mascarillas, gorros
  - material de higiene y limpieza
  - material de oficina
- c) Medicamentos:
- sales de rehidratación oral
  - paracetamol (gotas, jarabe y comprimidos)
  - soluciones isotónicas para administración intravenosa (Hartman, lactato de Ringer, solución salina 0,9%) para reposición inmediata mientras se traslada a una unidad de mayor complejidad

### **6.1.3 Apoyo diagnóstico**

- a) Exámenes indispensables (mal llamados “de rutina”): hemograma completo (recuento de plaquetas y leucocitos, hematocrito, hemoglobina). Debe aspirarse a que estos resultados se entreguen en un plazo máximo de dos horas. Otros exámenes, según el cuadro clínico del paciente y las posibilidades de la unidad asistencial. Si se necesitan y no están disponibles en la unidad, habrá que garantizar el transporte al lugar donde podrán ser realizados.
- b) Recibir los resultados de los exámenes por fax, e-mail u otro medio de información en la red.
- c) Garantizar la toma y el envío de muestras de serología (IgM/IgG) según lo establecido en las pautas de vigilancia epidemiológica (tomar las muestras oportunamente, a partir del sexto día del inicio de los síntomas) y según la situación epidemiológica y los criterios establecidos por las autoridades de salud a:
- 100% de casos hospitalizados con primera y segunda muestra
  - 100% de las defunciones por dengue

- 10% de los casos sospechosos con 6 a 21 días de evolución, durante el brote en las localidades afectadas<sup>2</sup>
- 100% de primeros casos sospechosos en lugares donde no se haya confirmado la circulación del virus del dengue, hasta documentar el brote

Además, debe aspirarse a:

- Estudiar muestras de un número de casos sospechosos con 1 a 4 días de evolución (por RT-PCR, previa coordinación con el laboratorio que tenga la capacidad de hacer este estudio) en los lugares con situación de brote para documentar el serotipo circulante y alertar sobre el ingreso de un nuevo serotipo.
- Procesar las muestras y comunicar los resultados según los canales establecidos.
- Incorporar la participación permanente del laboratorio en las comisiones nacional, regional y local para el análisis continuo de la información que orienta la toma de decisiones oportunas.
- Llevar la coordinación nacional e internacional pertinente para los análisis adicionales que apoyen el diagnóstico diferencial, cuando sea necesario.

## 6.2. Unidades de urgencia

### 6.2.1 Organización de la atención

La atención provista en este tipo de unidad no debe ser un factor de riesgo para el paciente; por el contrario, habrá de garantizar su observación, desde su primer contacto con el servicio hasta su egreso, debido a la rápida evolución potencial a enfermedad grave y las complicaciones del dengue, particularmente, al final de la fase febril o al descenso de la fiebre. En ese sentido, la recepción y abordaje del paciente en las unidades de urgencia debe ser diferenciado y contar con mecanismos que garanticen tiempos mínimos de espera, hidratación inmediata (disponibilidad de suero oral u otros líquidos en la sala de espera) y vigilancia constante antes y después de la atención por personal de enfermería o médico. La entrega de la guardia deberá incluir una descripción lo más completa posible del caso y ser de carácter presencial entre los profesionales; esa descripción también habrá de documentarse en la historia clínica.

En las unidades de urgencia se recomienda llevar a cabo lo siguiente:

- Recibir al paciente y clasificar el riesgo general y el de dengue: presencia de un profesional en la sala de espera, quien, además de ofrecer hidratación temprana, conozca los signos de alarma o gravedad y pueda detectarlos durante la espera.

---

<sup>2</sup> Este porcentaje se ajustará de acuerdo con el análisis de la situación epidemiológica y la disponibilidad de recursos.

- Reforzar y fortalecer el equipo médico y de enfermería.
- Ampliar los espacios físicos de espera antes y después de la atención.
- Seguir estrictamente las pautas de organización de los servicios durante los brotes epidémicos de dengue y las de atención de enfermos “Guía de Dengue - Diagnóstico Clínico y Tratamiento” (actualizadas).
- Establecer un flujo específico de los pacientes de primera consulta y controles sucesivos y así garantizar el retorno y seguimiento necesarios (mantener la comunicación directa con la unidad de atención primaria para orientar al paciente y a quien está a cargo de su cuidado).
- Aumentar el número de camas de internación transitoria u observación y garantizar la observación médica y de enfermería para detectar oportunamente los signos de alarma o gravedad e iniciar el tratamiento.
- Garantizar el transporte adecuado de los pacientes.
- Proporcionar el diagrama de flujo para la clasificación de riesgo y manejo del paciente con sospecha de dengue a todos los prestadores de servicios de salud, al igual que la ficha de notificación de caso sospechoso de dengue (y colocar carteles en lugares con buena visibilidad dentro de la unidad).
- Garantizar la comunicación directa con la unidad asistencial que se haya determinado con anterioridad que recibirá la derivación de pacientes o con la unidad de regulación central indicada en la normativa del nivel correspondiente.
- Asegurar una comunicación directa con el profesional de referencia para el esclarecimiento de situaciones específicas y discusión de casos.
- Establecer una sala de situación o incorporarse a una virtual.

### **6.2.2 Organización del trabajo**

Más allá de la estructura existente en la unidad de urgencia, en ella se deberá contar con líquidos para hidratación oral, soluciones para reemplazo intravenoso de volumen plasmático y fichas epidemiológicas de seguimiento del paciente con dengue. También habrá que tener sillones reclinables u otra facilidad para la hidratación intravenosa de los pacientes.

### **6.2.3 Apoyo diagnóstico**

- a) Exámenes indispensables (“rutina”): hemograma completo (recuento de plaquetas y leucocitos, hematocrito y hemoglobina). Debe aspirarse a que estos resultados se entreguen en un plazo máximo de dos horas.
- b) Otros exámenes, según el cuadro clínico del paciente y las posibilidades de la unidad asistencial. Si se necesitan y no están disponibles en la unidad, garantizar el transporte al lugar donde podrán ser realizados.

c) Exámenes específicos:

- Toma y envío de las muestras de serología (IgM/IgG) según lo establecido en las pautas de la vigilancia epidemiológica (tomar las muestras oportunamente, a partir del quinto día del inicio de los síntomas), según la situación epidemiológica y de acuerdo a los criterios establecidos por las autoridades de salud.
- Procesamiento de las muestras y comunicación de los resultados por los canales establecidos.
- Participación permanente del laboratorio en las comisiones nacional, regional y local para el análisis continuo de la información que orienta la toma de decisiones oportunas.

## 6.3. Unidades de dengue

### 6.3.1 Características asistenciales

Se trata de *instalaciones provisionales* que pueden ser creadas en cualquier espacio físico que tenga condiciones adecuadas para proporcionar atención y dar seguridad al paciente y al personal (unidad o servicio ya existente y ahora reorientado con ese fin). Serán las unidades de referencia destinadas a la hidratación de los pacientes, particularmente de aquellos que necesitan recibirla por vía intravenosa (máximo de 24 horas): tiempo necesario para la estabilización hemodinámica o remisión a unidad de mayor complejidad. La decisión de esa remisión no debe tomarse más que en el tiempo mínimo indispensable para reconocer que el paciente necesita atención en unidades de atención de mayor complejidad.

Las recomendaciones para la atención en unidades de urgencia se aplican a estas unidades provisionales, porque los pacientes requieren mayor observación de su evolución clínica. Aquí también se requiere un trabajo coordinado para su buen funcionamiento.

### 6.3.2 Organización y apoyo de los servicios

- material médico hospitalario, medicamentos y recursos para el diagnóstico y atención de pacientes con afecciones asociadas
- material y equipo para atención de urgencia (carro de emergencia, material de intubación, medicamentos específicos, otros)
- infraestructura de comunicaciones, transporte y alimentación; asistencia administrativa, ropa, suministros de oficina, higiene y limpieza, servicio de esterilización y servicio de lavandería
- derivación a salas de emergencias de hospitales garantizada mediante transporte inmediato, dada la posibilidad mayor de que los pacientes de estas unidades desarrollen complicaciones

Se recomienda que este servicio se monte dentro, al lado o próximo a otra institución de salud que pueda proporcionar materiales y servicios de apoyo e interconsultas.

### **6.3.3 Recursos humanos**

La unidad deberá contar con personal las 24 horas del día. De funcionar por solo 12 horas, se deberá garantizar la derivación de los enfermos que, por su estado, no deban regresar a su hogar.

La complejidad de los equipos y materiales dependerá del tamaño de la unidad y del número de casos diarios que permanezcan en las instalaciones. Se requieren profesionales de la salud (médicos, profesionales y técnicos de enfermería, bioquímicos y técnicos de laboratorio, si las pruebas se llevan a cabo en la unidad) y personal de apoyo (limpieza, seguridad). En el caso de una unidad creada con carácter temporal, donde funcionen profesionales de otras unidades o contratados específicamente para estas situaciones, es imprescindible dar capacitación a todo el equipo.

## **6.4. Atención hospitalaria**

El trabajo eficiente en la atención primaria, la creación de unidades de dengue para la hidratación de pacientes durante periodos cortos (menos de 24 horas) en unidades de salud ya existentes y las creadas en nuevos espacios reducirá mucho la necesidad de atención hospitalaria.

De acuerdo a un estudio realizado en Brasil, la proporción de pacientes que necesitaron internación en unidades de dengue u hospitales durante el periodo de 2001 a 2010 fue de aproximadamente 7% del total de casos notificados;<sup>3</sup> del total internados, 10% tuvieron necesidad de cuidados intensivos. La estadía promedio fue de 3 a 4 días de hospitalización general y 5 días en unidades de cuidados intensivos. Con esa información, se calculó que una cama con sus respectivos cuidados de enfermería puede recibir una media de siete ingresos en 30 días, con 90% de ocupación y una cama de UCI, una media de seis ingresos por 30 días.

Con esos datos pueden calcularse los recursos necesarios en una ciudad o región, a partir de un número hipotético de casos clínicos de dengue, así:

- Casos estimados de dengue
  - 2% de la población de alto riesgo, 1% de población de mediano y bajo riesgo.
- Pacientes que serán atendidos en unidades de dengue (atención primaria)
  - 90% de los casos estimados de dengue.

<sup>3</sup> Fuente: Sistema de Información y Estadísticas del Sistema Único de Salud del Brasil.

- Porcentaje de pacientes que requerirán intervenciones y cuidados médicos y de enfermería: hidratación oral o intravenosa en las unidades de dengue del primer y segundo nivel de atención.
  - de ese total, 10% va a requerir intervenciones y cuidados médicos en las UCI.
- Hemograma completo para el número estimado de pacientes con dengue
  - número de casos estimados de dengue multiplicado por dos.

Debido a que el dengue es una enfermedad aguda de evolución rápida y corta duración, el acceso a las camas pediátricas, de medicina interna y UCI debe ser garantizado inmediatamente.

De no existir una oferta inmediata de camas, podría ampliarse su número mediante la contratación de la red pública y privada o por convenio. Esos últimos pueden ser por periodos cortos, de cuatro meses, por ejemplo.

Los equipos de profesionales médicos de los hospitales también habrán de recibir capacitación en el manejo de pacientes enfermos de dengue o con sospecha de la enfermedad, con hincapié en los signos de alarma, el paciente grave, el manejo del choque hipovolémico—con las características propias del dengue—y en los aspectos descritos en los procesos asistenciales de urgencia y salas de dengue (salas de rehidratación).

#### **6.4.1 Recomendaciones**

- Reforzar y fortalecer el equipo médico (médicos generales, pediatras, internistas, personal de enfermería, entre otros).
- Seguir estrictamente las pautas de organización de los servicios durante los brotes epidémicos de dengue y las de atención de enfermos: “Guía de Dengue - Diagnóstico Clínico y Tratamiento” (actualizadas).
- Establecer un flujo específico de los pacientes de primera consulta y controles sucesivos.
- Garantizar la comunicación directa con la unidad de atención primaria para asegurar el retorno y seguimiento necesarios y así brindar orientación al paciente y a quien está a cargo de cuidarlo.
- Proporcionar el diagrama de flujo para la clasificación de riesgo y manejo del paciente con sospecha de dengue a todos los prestadores de servicios médicos y de enfermería, al igual que la ficha de notificación de caso sospechoso de dengue.
- Garantizar la comunicación directa con la unidad asistencial que se haya determinado con anterioridad que recibirá la derivación de pacientes (otro hospital de mayor complejidad, si el paciente lo necesitara) o con la unidad de regulación central indicada en la normativa del nivel central.

- Establecer una sala de situación o incorporarse a una virtual.

### **6.4.2 Necesidades de los servicios de hospitalización**

Las unidades hospitalarias que atienden enfermos con dengue habrán de disponer de equipos, insumos y materiales de laboratorio para realizar procedimientos especializados, según la gravedad de los pacientes y sus complicaciones.

### **6.4.3 Apoyo diagnóstico**

#### **Exámenes de laboratorio clínico e imagenología:**

- Hemograma completo (recuento de plaquetas y leucocitos, hematocrito y hemoglobina).
- Otros exámenes de laboratorio según el protocolo de atención a enfermos con dengue, según gravedad y tipo de complicación, así como los necesarios de acuerdo a las afecciones asociadas al dengue.
- Estrategias para garantizar que la realización y entrega de los resultados de los exámenes de laboratorio sea rápida (aspirar a que se entreguen en un plazo máximo de dos horas).
- Facilitar la realización de exámenes de ultrasonografía y rayos X.

#### **Exámenes específicos**

- Tomar las muestras de serología (IgM/IgG) a partir del quinto día de haberse iniciado la enfermedad, con base en la situación epidemiológica y según lo establecido por las autoridades sanitarias del lugar.
- Tomar las muestras para estudios virales a todos los pacientes graves: realizar RT-PCR en los primeros tres días de iniciada la enfermedad o determinar el antígeno viral (proteína NS1) en los primeros cuatro días de iniciada la enfermedad. Se necesita un número previamente determinado de muestras de casos sospechosos de los lugares con situación de brote para documentar el serotipo circulante y alertar sobre el ingreso de un nuevo serotipo.<sup>4</sup>
- Procesar las muestras y comunicar inmediatamente los resultados por los canales establecidos.
- Incorporar la participación permanente del laboratorio en la comisión nacional, regional y local para el análisis continuo de la información que orienta la toma de decisiones oportunas.
- Llevar la coordinación nacional e internacional pertinente para los análisis adicionales que apoyen el diagnóstico diferencial, de ser necesario.

---

<sup>4</sup> Este número de muestras o porcentaje del total de casos se ajustará de acuerdo con el análisis epidemiológico y la disponibilidad de recursos.

## 6.5. Plan de contingencia hospitalaria

El plan de contingencia hospitalaria es un documento en el que se definen las responsabilidades de una organización para atender situaciones de emergencia; contiene, además, información detallada sobre las características de la zona afectada. Su objetivo es describir las medidas que deben tomarse en respuesta a la emergencia, para lo cual se necesita la elaboración de un documento conjunto e integrado, que tome en cuenta las diferentes situaciones en que se da la transmisión, el dinamismo del brote, las actividades que corresponde realizar, la forma de llevarlas a cabo y su seguimiento.

Es importante elaborar planes de contingencia para los diferentes niveles de gestión y atención (nacional, regionales, municipales y de las unidades de salud).

Para hacer frente a las epidemias de dengue se recomienda reforzar las acciones estratégicas de atención y acompañamiento de los enfermos con sospecha de a enfermedad. Esas estrategias deben figurar en los planes de contingencia y ser evaluadas por los referentes de gestión y atención. Entre las medidas estratégicas se destacan las siguientes:

- Mejorar el acceso del paciente a las unidades de salud (pacientes hospitalizados y ambulatorios).
- Aplicar un protocolo clínico único en todos los establecimientos de salud, que sea el aprobado por las autoridades de salud nacionales y regionales, a partir de las recomendaciones de la OMS y la OPS.
- Poner en práctica la clasificación de riesgo en todos los establecimientos de salud.
- Establecer el flujo para la gestión del seguimiento y acompañamiento de los casos, que señale las actividades previstas en cada unidad.
- Establecer el flujo de la notificación a los servicios de vigilancia epidemiológica.
- Calificar al equipo para el cuidado de los pacientes y la organización de los servicios.
- Garantizar que materiales, equipos e impresos estén disponibles en proporción a la demanda y asegurar la reserva estratégica según la situación de riesgo.
- Disponer de servicios de laboratorio clínico para los exámenes diagnósticos considerados indispensables.
- Informar a los ciudadanos sobre la organización de los servicios para la atención de los pacientes.
- Ilustrar a la población acerca de la importancia de la hidratación temprana por vía oral, de los signos de alarma y de la búsqueda de atención médica.

- Movilizar a los representantes de las asociaciones profesionales, de la sociedad civil, organizaciones no gubernamentales, gerentes de los medios masivos de comunicación e instituciones privadas para dar el apoyo requerido a la difusión de las orientaciones.

## 7. VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA



*El dengue es una enfermedad de declaración/notificación obligatoria.*

La persona a cargo de notificar cada caso es el miembro del personal médico o de enfermería que atiende el caso al momento del diagnóstico clínico. Esa responsabilidad se enmarca en la norma nacional y en el Reglamento Sanitario Internacional. Con la notificación se inicia el proceso de vigilancia epidemiológica y se desencadenan las medidas de prevención y control. La detección oportuna y su informe son indispensables para mejorar la eficacia del sistema de alerta y respuesta.

El profesional de salud deberá asumir el llenado correcto y oportuno de la ficha de notificación como una contribución esencial al control del dengue y considerarlo parte importante de su trabajo cotidiano. En el cuadro 3, a continuación, figura la definición de caso de dengue para efectos de la vigilancia epidemiológica.

### Cuadro 3. Definición de casos de dengue para la vigilancia epidemiológica

Tipo de caso	Característica de la clasificación
<b>Caso sospechoso de dengue</b>	<p><b>Dengue:</b> persona que vive o ha viajado en los últimos 14 días a zonas con transmisión de dengue y presenta fiebre aguda, normalmente de 2 a 7 días y <b>dos o más</b> de las siguientes manifestaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– náusea, vómitos</li> <li>– exantema</li> <li>– mialgia, artralgia</li> <li>– cefalea, dolor retroorbitario</li> <li>– petequias o prueba del torniquete positiva</li> <li>– leucopenia</li> </ul> <p>También puede ser considerado caso sospechoso todo niño proveniente o residente en zona con transmisión de dengue, con cuadro febril agudo, habitualmente de 2 a 7 días y sin etiología aparente.</p>
	<p><b>Dengue con signos de alarma:</b> es todo caso de dengue que presenta cerca de o a la caída de la fiebre o en las horas siguientes uno o más de los siguientes signos:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– dolor abdominal intenso y continuo o a la palpación del abdomen</li> <li>– vómitos persistentes</li> <li>– acumulación de líquidos (ascitis, derrame pleural, pericárdico).</li> <li>– sangrado de mucosas</li> <li>– letargo o irritabilidad</li> <li>– hipotensión postural (lipotimia)                             <ul style="list-style-type: none"> <li>– hepatomegalia mayor de 2 cm</li> <li>– aumento progresivo del hematocrito</li> </ul> </li> </ul>
	<p><b>Dengue grave:</b> es todo caso de dengue que tiene una o más de las siguientes manifestaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– choque o dificultad respiratoria debido a extravasación grave de plasma</li> <li>– choque evidente por taquicardia, extremidades frías y llenado capilar igual o mayor a tres segundos, pulso débil o indetectable, presión diferencial convergente <math>\leq 20</math> mmHg; hipotensión arterial en fase tardía</li> </ul> <p><b>Sangrado grave,</b> según la evaluación del médico tratante (ejemplos: hematemesis, melena, metrorragia voluminosa, sangrado del sistema nervioso central)</p> <p>Compromiso grave de órganos, tales como daño hepático importante (AST o ALT <math>&gt; 1000</math>)<sup>5</sup>, sistema nervioso central (alteración de la conciencia), corazón (miocarditis) u otros órganos</p> <p><b>Nota:</b> todo caso grave debe ser confirmado por laboratorio específico para dengue.</p>

<sup>5</sup> AST - aspartato amino transferasa; ALT – alanino amino transferasa

Tipo de caso	Característica de la clasificación
<b>Caso probable de dengue</b>	<p>Todo caso sospechoso de dengue que tiene un resultado positivo de IgM o NS1 o nexa clínico-epidemiológico.<sup>6</sup></p> <p><b>Nota:</b> durante los brotes, también se considera caso probable de dengue a aquellos casos notificados que no pudieron ser investigados, pues se considera que todos tienen nexa clínico-epidemiológico.<sup>7</sup></p>
<b>Caso confirmado de dengue</b>	<p>Todo caso de dengue confirmado por laboratorio (técnicas moleculares como RT-PCR convencional, RT-PCR en tiempo real u otras, aislamiento viral, seroconversión de IgM o IgG pareado o aumento de cuatro veces el valor de IgG).<sup>8</sup></p> <p><b>Nota:</b> el diagnóstico por laboratorio debe incluir el diagnóstico diferencial de otras enfermedades, según las características epidemiológicas de cada país. El diagnóstico serológico debe incluir la evaluación de reactividad cruzada con otros flavivirus.</p>
<b>Muerte por dengue</b>	<p>Todo paciente que cumpla con la definición de caso sospechoso, probable o confirmado que fallece como consecuencia del dengue.</p> <p><b>Nota:</b> se recomienda que a todo caso de muerte por dengue se le realicen pruebas de laboratorio específicas para la infección. De igual forma, todas las defunciones por dengue deben ser analizadas por una comisión interdisciplinaria.</p>

<sup>6</sup> Entiéndase caso con nexa epidemiológico como toda persona que vive o ha estado en la misma zona que un caso confirmado de dengue en un lapso de 30 días

<sup>7</sup> Al cierre de cada año epidemiológico, los países deben de realizar los ajustes a la clasificación final de los casos, restando los casos descartados de los sospechosos

<sup>8</sup> Definiciones de la OMS ajustadas por los expertos en dengue del Grupo Técnico Internacional (GT-Dengue internacional de la OPS/OMS)



## 8. LABORATORIO



Dada la importancia creciente del dengue a escala mundial y regional y la necesidad de mantener actualizados a los países de la Región sobre los avances, ventajas, desventajas y retos del diagnóstico y la vigilancia de laboratorio, la Red de Laboratorios de Dengue de las Américas (RELDA), liderada por la Organización Panamericana de la Salud (56), resume aquí los métodos utilizados hoy para el diagnóstico del dengue en el contexto del manejo clínico del caso y de la vigilancia de laboratorio (18).

### 8.1. El agente

Los cuatro serotipos del virus del dengue (DENV-1, DENV-2, DENV-3 y DENV-4), como los demás flavivirus, son virus esféricos y envueltos que contienen una simple cadena de polaridad positiva de ARN como genoma, la cual codifica tres proteínas estructurales (cápside C, membrana M y envoltura E) y siete proteínas no estructurales (NS1, NS2a, NS2b, NS3, NS4a, NS4b y NS5). La proteína E tiene una función importante en el desarrollo de los anticuerpos y la respuesta inmune protectora, así como en el fenómeno de la inmunoamplificación viral. La proteína NS1 se presenta asociada a la célula infectada en su superficie y en forma extracelular y puede detectarse en los primeros momentos de la infección y marcar la réplica del virus (163).

### 8.2. Tipos de infección

Después de un período de incubación de 4 a 10 días, la infección por cualquiera de los cuatro DENV puede ser asintomática o sintomática. La enfermedad puede presentarse como fiebre de dengue (con o sin signos de alarma) o dengue grave, de acuerdo a la clasificación clínica actual (1).

Dado que las infecciones por un serotipo dado de DENV confieren inmunidad prolongada solo contra ese serotipo, un individuo puede contraer hasta cuatro infecciones por virus del dengue a lo largo de su vida (164). Asimismo, un individuo puede ser naturalmente infectado por alguno de los otros flavivirus presentes en la Región (por ejemplo, virus Zika, virus del Nilo Occidental, virus de la fiebre amarilla vacunal o natural, virus de la encefalitis de San Luis y otros menos comunes).

La infección primaria por dengue afecta al individuo sin exposición previa a ningún flavivirus. La infección secundaria se da principalmente en aquellos individuos previamente infectados por alguno de los restantes serotipos, pero también en individuos inmunes a otro flavivirus (165).

La viremia (presencia de virus en sangre), en general, coincide en el tiempo con la aparición de los síntomas; no es detectable en el momento de la caída de la fiebre. La detección de los anticuerpos IgM a dengue coincide en el tiempo con la desaparición de la viremia y de la fiebre (28).

La infección primaria se caracteriza por niveles detectables de anticuerpos IgM al quinto o sexto día del comienzo de la fiebre; los niveles más altos se encuentran entre los días 14 a 15 y pueden permanecer elevados hasta 30 a 60 días después, y reducirse gradualmente con el tiempo. Los anticuerpos IgG a dengue se elevan después del octavo a noveno día de la fiebre y son detectables de por vida (49, 166, 167).

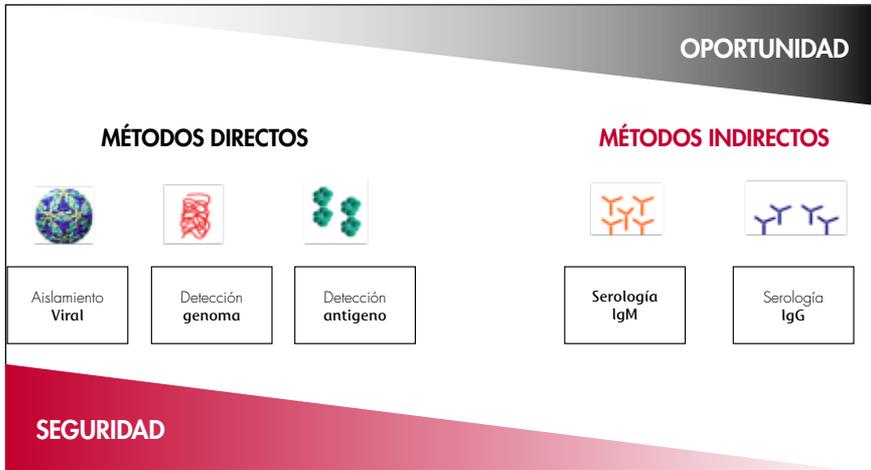
En la infección secundaria, se observan niveles muy elevados de anticuerpos IgG a dengue desde los primeros 2 a 3 días de la fiebre. Los niveles de anticuerpos IgM pueden ser menos elevados en infecciones secundarias y a veces no son detectables (168).

### **8.3. Métodos de diagnóstico: directos e indirectos**

El aislamiento viral, la detección del genoma viral (mediante RT-PCR o RT-PCR en tiempo real) y de alguno de los antígenos del dengue, así como el estudio de la respuesta serológica permiten realizar el diagnóstico de la infección por dengue (Figura 3) (169).

*Muestras clínicas.* La muestra que se ha de tomar y el método de diagnóstico dependen de la fase clínica de la enfermedad en que se encuentra el paciente. El suero es la muestra de elección para el diagnóstico del dengue aunque también puede obtenerse plasma (Cuadro 4). Se recomienda obtener muestras de hígado, bazo, ganglio linfático y otros tejidos para los exámenes de los pacientes fallecidos con sospecha clínica de dengue de los cuales puede intentarse el aislamiento viral, el diagnóstico molecular y la detección de antígenos virales (170). Todas las muestras deben acompañarse de los datos generales del paciente así como de sus datos clínicos y epidemiológicos.

**Figura 3. Métodos de diagnóstico del dengue**



Adaptado de Peeling, RW et al 2010 (175).

*Aislamiento viral:* el método diagnóstico más utilizado en la práctica para el aislamiento del agente es la inoculación de células de mosquitos *Aedes albopictus* C6/36 acompañado de la identificación viral mediante la técnica de inmunofluorescencia indirecta (171), que utiliza anticuerpos monoclonales específicos a cada serotipo. La inoculación intratorácica de mosquitos y la inoculación de larvas de mosquitos son los métodos más sensibles para el aislamiento de este agente, aunque no son los más utilizados en la práctica diaria. El aislamiento viral se considera la “prueba de oro”, puesto que, de ser positivo, constituye una prueba específica e inequívoca de la presencia y viabilidad del virus. Sin embargo, esas técnicas son laboriosas y no suficientemente sensibles para ser utilizadas ampliamente o para el manejo clínico de los casos. La prueba RT-PCR también puede emplearse para la identificación viral en sustitución de la IFI.

*Diagnóstico molecular:* debido a que es de alta sensibilidad, la prueba RT-PCR se ha convertido en el método de elección para la detección del virus del dengue en el suero del paciente obtenido en la etapa aguda de la enfermedad (días 0 a 5 a partir del inicio de los síntomas). Las pruebas basadas en la detección del genoma del DENV y visualización en geles como la “RT-PCR anidada” son sensibles y específicas con respecto a la detección y serotipificación del dengue, pero no están suficientemente automatizadas para su uso en la vigilancia (169). La RT-PCR en tiempo real se ha convertido en una técnica ampliamente utilizada en el diagnóstico de los virus ARN, y ya hay varios protocolos que han mostrado sensibilidad de 80% a 90% en muestras de suero obtenidas en los primeros cinco días de la enfermedad y cuya especificidad es de aproximadamente 100% (no produce resultados falsos positivos).

**Cuadro 4. Características y utilidad de las muestras clínicas que se obtendrán y estudiarán**

Momento de la enfermedad	Muestra clínica	Momento de obtención de la muestra	Condiciones de la toma, traslado y almacenamiento de la muestra	Utilidad
Etapa aguda	Suero	Días 1 a 4 del comienzo de la fiebre	Obtención en condiciones de esterilidad. Transporte de inmediato a 4° C o almacenamiento a 4 °C por no más de 48 horas. Almacenamiento a -80 °C por periodos más largos.	Detección del virus, de alguno de sus componentes o producto de la replicación viral.
Etapa convaleciente temprana		Días 5 a 6 de la fiebre	Obtención en condiciones de esterilidad. Transporte a 4 °C o almacenamiento a 4 °C por no más de 48 horas.	Estudios serológicos
Etapa convaleciente tardía	Par de sueros	Segundo suero obtenido 21 días después del primero	Almacenamiento a -20 °C por periodos más largos.	
Fallecidos	Hígado, bazo, ganglio linfático y otros tejidos. <sup>9</sup>		Obtener lo antes posible después de la defunción. Almacenar en frascos estériles individuales con PBS (solución salina tamponada con fosfato) o solución salina 0,9%; rotulados. Traslado inmediato a 4 °C. Almacenamiento preferiblemente a -80 °C por periodos más largos.	Detección del virus, de alguno de sus componentes o producto de la replicación viral.

<sup>9</sup> Parte de los tejidos puede destinarse a estudios histopatológicos e inmunohistoquímicos y deberá mantenerse a temperatura ambiente y fijado en formol tamponado o en parafina (para tinción inmunohistoquímica). Los tejidos pueden permanecer en formol tamponado hasta 24 horas. En caso de remitirse al laboratorio con posterioridad, deberán ser pasados a alcohol 70%.

### 8.3.1 Métodos de diagnóstico directos

Algunas pruebas de RT-PCR en tiempo real no permiten diferenciar entre serotipos, aunque sí pueden detectar cualquiera de los cuatro serotipos del virus en una reacción relativamente sencilla. Hoy, la mayoría de las pruebas normalmente confirma el serotipo del virus en cuestión. Aunque la determinación del serotipo no tiene aplicación médica inmediata, sí tiene importancia epidemiológica, por lo que los laboratorios de salud pública prefieren las pruebas que indican el serotipo. La Administración de Alimentos y Drogas (FDA) de los Estados Unidos aprobó recientemente una prueba RT-PCR en tiempo real (CDC DENV-1, DENV-2, DENV-3 y DENV-4 Real-Time RT-PCR Assay) que permite detectar en un ensayo los cuatro serotipos del dengue en suero y plasma (con citrato de sodio) obtenidos en los primeros cinco días de la enfermedad. Esa prueba detecta una proporción elevada de casos (más de 90% de los casos con confirmación serológica) y puede realizarse en dos modalidades (singleplex y multiplex), con igual sensibilidad y alta especificidad para los cuatro serotipos del virus (172).

*Detección de antígeno:* los métodos que permiten realizar el diagnóstico temprano con sensibilidad y especificidad altas son un apoyo al manejo clínico del paciente. Además, el diagnóstico temprano sirve para tomar rápidamente medidas de control del vector para disminuir la transmisión. Aprovechando que la proteína NS1 es un marcador de la replicación viral que se detecta en suero y plasma en la etapa aguda de la enfermedad, recientemente se han producido varios estuches comerciales en formato de ELISA y tiras inmunocromatográficas. Ese medio brinda la oportunidad potencial de hacer un diagnóstico temprano y específico de dengue, porque puede detectar la replicación viral antes del desarrollo de los anticuerpos IgM. La sensibilidad informada en varios estudios ha sido variable (entre 48% y 93%), lo que puede estar influenciado por el serotipo del virus, el tipo de infección (primaria o secundaria), el día de la toma de la muestra, la prueba de oro utilizada en las evaluaciones y la afinidad de los anticuerpos monoclonales utilizados en las pruebas, entre otros (173). La calidad de los resultados de estos estuches depende del fabricante, el origen geográfico de las muestras y la composición de los paneles de suero estudiados, así como de la experiencia del personal que realiza el análisis. En general la sensibilidad de los estuches de pruebas de ELISA es más alta que la de las pruebas rápidas. Algunos países de la Región de las Américas han comenzado a utilizar estuches de detección de NS1 con el propósito de agilizar y descentralizar el diagnóstico en laboratorios de menor complejidad. Las muestras de pacientes en la fase aguda (días cero a cinco de enfermedad) que den resultados negativos por esta prueba pueden confirmarse por RT-PCR.

El creciente desarrollo y la aplicación de los métodos directos (RT-PCR anidada y NS1) han contribuido a acelerar la confirmación de los casos y a disminuir la necesidad de obtener muestras pareadas para la confirmación del diagnóstico.

Sin embargo, debe aclararse que los resultados negativos no excluyen la infección por dengue y para ello se requieren las pruebas serológicas. En esas muestras puede intentarse detectar anticuerpos IgM (se ha informado que en los primeros cuatro días de la fiebre la determinación de ambos parámetros, NS1 y anticuerpos IgM, permite el diagnóstico del caso en más de 80% de las muestras). De obtenerse resultados negativos, deberá estudiarse por serología una nueva muestra con más días de evolución antes de descartar la infección por dengue.

La técnica inmunohistoquímica permite detectar antígenos del dengue en los tejidos. Mediante una combinación de anticuerpos policlonales y monoclonales se ha logrado confirmar el diagnóstico en muestras de tejidos de fallecidos con sospecha de dengue (170).

### **8.3.2 Métodos de diagnóstico indirectos**

Los métodos serológicos son ampliamente empleados en el diagnóstico corriente del dengue, pero son más útiles cuando la muestra se obtiene luego de tres o cuatro días de síntomas o se trata de muestras subsiguientes a aquellas con resultados negativos en las técnicas directas descritas anteriormente. En general se recomienda el análisis de los anticuerpos IgM a dengue en muestras obtenidas del quinto al sexto día del inicio de la enfermedad o después (1, 168).

Esos métodos sirven para confirmar la infección o sospechar que ha habido una infección reciente. Aunque varios estudios han sugerido la utilidad de detectar anticuerpos IgA e IgE del dengue, la detección de anticuerpos IgM es el marcador de infección reciente más frecuentemente utilizado (168, 174, 175). Los anticuerpos IgM normalmente se pueden detectar en la fase de convalecencia temprana de la enfermedad, aunque en algunos casos puede detectarse durante la fase aguda. La prueba de ELISA (MAC-ELISA) para la detección de anticuerpos IgM es sencilla y rápida. Requiere de solo una muestra de suero y se utiliza ampliamente en el diagnóstico y la vigilancia serológica del dengue. Recientemente se elaboró un protocolo para la detección rápida de anticuerpos IgM mediante ELISA, que mostró tener sensibilidad y especificidad similares a las del protocolo clásico (176). Ese protocolo se está usando en la red de laboratorios de salud pública del Brasil.

La presencia de anticuerpos IgG en el suero es indicativa de infección pasada. Sin embargo, la presencia de altos títulos de anticuerpos IgG en una muestra de suero o la seroconversión o incremento de cuatro o más veces del título de anticuerpos en un suero pareado obtenido de un caso clínicamente sospechoso de dengue indica infección reciente o infección confirmada, respectivamente. Ese criterio podría ser de suma utilidad en los casos de infecciones secundarias que no muestran niveles detectables de anticuerpos IgM (171).

Aunque la técnica de inhibición de la hemaglutinación (126) es el estándar de oro para detectar anticuerpos IgG, en la práctica diaria, la prueba de ELISA de IgG es la más utilizada y permite detectar la presencia de esos anticuerpos e incluso determinar su título. Actualmente existe un gran número de estuches comerciales, de distintos grados de sensibilidad y especificidad, tanto para pruebas de ELISA como para las inmunocromatográficas en tiras rápidas que permiten detectar anticuerpos IgM e IgG.

Los anticuerpos detectados mediante IH y ELISA muestran reactividad cruzada entre varios flavivirus, aspecto que debe considerarse tanto en el diagnóstico del paciente como en la vigilancia de laboratorio. Cuando se sospeche la presencia de un flavivirus que no sea dengue, debe realizarse la prueba de neutralización viral en el suero pareado frente a los flavivirus sospechados, como único método serológico para determinar con certeza el agente etiológico. Situaciones como esa pueden presentarse en zonas donde, además del dengue, circulan otros flavivirus, como los virus del Nilo Occidental o de la fiebre amarilla y en pacientes en los que la clínica haga sospechar la presencia de esas infecciones. A pesar de la elevada especificidad de la técnica de neutralización, ella tiene limitaciones y en algunos casos no podrá determinar el flavivirus causal, principalmente por la presencia de infecciones secundarias donde el entrecruzamiento serológico aumenta y se observa el "fenómeno del pecado original"<sup>10</sup> (177, 178). En el cuadro 5 se resumen los métodos utilizados en la actualidad para el diagnóstico virológico, molecular, antigénico y serológico.

---

<sup>10</sup> Fenómeno en el cual una vez generada una respuesta inmunitaria adaptativa contra un determinado antígeno, al ser expuesto una segunda vez con otro antígeno relacionado, la producción de anticuerpos se dirige con mayor fuerza hacia los epitopes comunes en ambos antígenos

**Cuadro 5. Métodos actuales utilizados para el diagnóstico virológico, molecular, antigénico y serológico del dengue**

Tipo de diagnóstico	Método	Observaciones
Detección del virus, de alguno de sus componentes o producto de la replicación viral		
Aislamiento viral	Cultivo de células de mosquitos <i>Aedes albopictus</i> , C6/36	Para la identificación viral, pueden utilizarse la técnica de inmunofluorescencia indirecta con anticuerpos monoclonales específicos para cada serotipo viral y la prueba RTPCR.
Diagnóstico molecular	RTPCR y RTPCR en tiempo real	Existen diferentes protocolos que muestran una sensibilidad entre 80% y 90% y una especificidad cercana al 100%.
Diagnóstico antigénico	ELISA y pruebas rápidas para detección de la proteína NS1	NS1 es un marcador de replicación viral presente en el suero del paciente y en la superficie de la célula infectada. Existen diferentes estuches comerciales que requieren de una mayor evaluación.
	Técnica de inmunohistoquímica en tejidos	Mediante una combinación de anticuerpos policlonales y monoclonales a dengue pueden detectarse antígenos virales en tejidos.
Diagnóstico serológico		
Detección de anticuerpos IgM	ELISA de captura de IgM (MAC ELISA) y pruebas rápidas	Es el marcador de infección reciente utilizado con mayor frecuencia. Utiliza una sola muestra de suero. Varios estuches comerciales en formato ELISA han mostrado sensibilidad y especificidad adecuadas.
Detección de anticuerpos IgG	ELISA de IgG Inhibición de la hemaglutinación (1/26) Pruebas rápidas	La presencia de anticuerpos IgG en suero es indicativa de una infección pasada por algún flavivirus. Sin embargo, la presencia de niveles elevados en una muestra de suero o seroconversión o incremento de cuatro veces en el título de anticuerpos en un suero pareado obtenido de un caso sospechoso de dengue indica una infección reciente o una infección confirmada, respectivamente.

#### 8.4. Diagnóstico de laboratorio para el manejo clínico del caso

El diagnóstico temprano y preciso del dengue es importante para la atención médica del paciente, la detección de los casos graves, la confirmación de la infección y el diagnóstico diferencial de otras enfermedades infecciosas. Sin embargo, cuando se sospecha la presencia de un caso de dengue, no se debe esperar el diagnóstico de laboratorio para iniciar su tratamiento. Los métodos de diagnóstico mencionados anteriormente son también útiles para el diagnóstico clínico, aunque se prefieren los moleculares y los de detección de antígeno que permiten obtener una respuesta más temprana. En la práctica cotidiana, si no se cuenta con toda la capacidad en el hospital (infraestructura de laboratorio, equipamiento, reactivos, personal capacitado) o se demora la llegada de la muestra a los laboratorios de referencia, no es posible disponer de los resultados rápidamente para proporcionar la mejor atención clínica al paciente. En esos casos, las pruebas que permiten la detección de la proteína NS1, principalmente las tiras rápidas, podrían convertirse en el método de diagnóstico temprano de elección para el caso clínico. No obstante, se requiere de una mejor evaluación de los estuches comerciales disponibles así como de pruebas más sensibles. Actualmente, esos estuches se han ido introduciendo en el diagnóstico habitual en varios países, por lo que es necesario tener en cuenta que el resultado negativo de la prueba no descarta la infección por dengue del paciente (5, 179).

#### 8.5. Vigilancia del dengue en el laboratorio

La EGI-Dengue plantea la necesidad de una vigilancia integrada, en la que la vigilancia clínico-epidemiológica con apoyo del laboratorio, unida a la vigilancia entomológica y ambiental, tiene una función primordial. Tal integración debe poder determinar los factores de riesgos ambientales y entomológicos para elaborar planes que reviertan o minimicen esos riesgos. A su vez, debe poder detectar tempranamente la transmisión del dengue y favorecer una respuesta rápida y eficaz.

En los países donde el dengue es endémico, el seguimiento de la incidencia y prevalencia del dengue en el tiempo establece una línea de base de la enfermedad que, si se aplica una vigilancia clínico-epidemiológica y de laboratorio adecuada y sostenida, ayuda a detectar tempranamente el aumento del número de casos, incluso el de pacientes graves. También facilita reconocer la introducción de un nuevo serotipo o genotipo viral y tomar las medidas de prevención y control que interrumpan o disminuyan la transmisión. En los países donde el dengue no es endémico pero que tienen riesgo de transmisión por la presencia del vector, la vigilancia debe tener la capacidad de determinar tempranamente que se ha introducido el virus.

*Muestras que habrá que estudiar:* cada país debe definir, dependiendo de su capacidad y situación epidemiológica, el total de muestras que habrá que procesar como parte de la vigilancia de laboratorio. En situaciones de brotes y epidemias, puede estudiarse un porcentaje menor de muestras, principalmente en las zonas donde se ha confirmado la transmisión. En algunos países se recomienda monitorear temporalmente la duración del brote mediante el estudio de un porcentaje de muestras para determinar anticuerpos IgM y el serotipo circulante (en muestras de casos en fase aguda). A su vez, se incluye la vigilancia de una ampliación potencial de la transmisión hacia nuevas áreas geográficas y el estudio de la totalidad de los casos atípicos, graves o fatales, mediante los métodos disponibles.

Asimismo, en cada país se determinará la necesidad de establecer redes de laboratorios que fortalezcan el diagnóstico y la vigilancia de dengue. En el cuadro ó se presenta el modelo propuesto por la Organización Mundial de la Salud para la organización de los servicios de diagnóstico de laboratorio del dengue como parte de la atención primaria, distrital-regional y de los centros de referencia. Entre las funciones de los últimos centros se destacan la capacitación, supervisión y control de calidad; las actividades de vigilancia e investigación; el estudio de muestras problemáticas o de interés, y el diagnóstico diferencial de otros flavivirus. Entre las funciones de los centros de atención primaria se subrayan la garantía de la calidad y la referencia de muestras problemáticas. Por su parte, los centros de atención distrital-regional tendrán que estar preparados para la capacitación, supervisión y control de calidad; llevar a cabo las actividades de vigilancia, y referir las muestras problemáticas.

**Cuadro 6. Modelo propuesto para la organización de los servicios diagnósticos de dengue**

Pruebas de diagnóstico	Atención primaria	Atención distrital-regional	Centros de referencia
<b>Aislamiento viral</b>			X
<b>Detección genoma viral</b>			X
<b>Detección de antígenos</b>	X	X	X
– ELISA	X	X	X
– Tiras rápidas	X	X	X
<b>Serología</b>	X	X	X
– ELISA	X	X	X
– Tiras rápidas	X	X	X

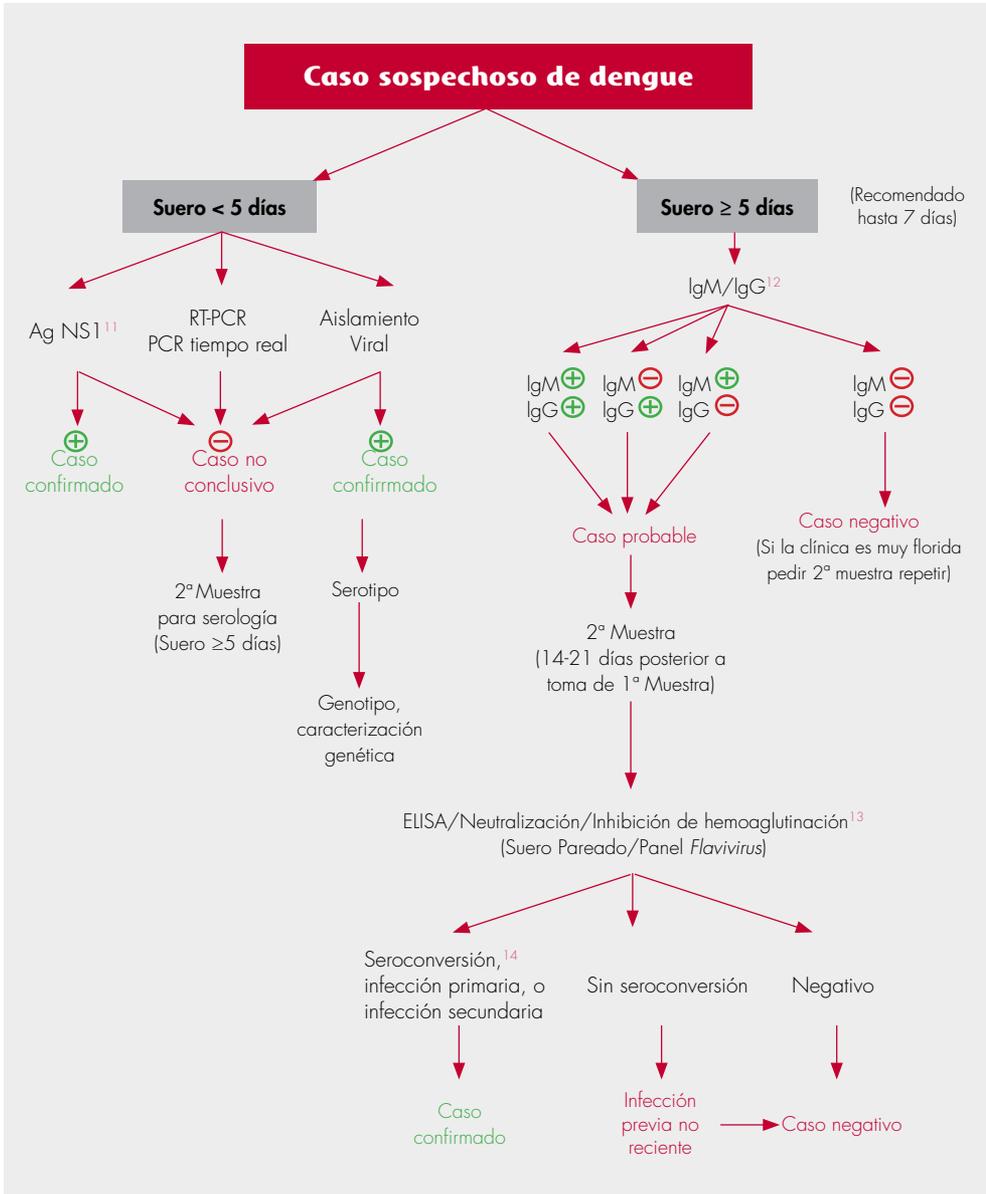
### **8.5.1 Algoritmo diagnóstico en la vigilancia de laboratorio**

La vigilancia de laboratorio tiene por objeto detectar tempranamente el aumento de la transmisión, la introducción de un nuevo serotipo o genotipo en un lugar determinado, la confirmación de casos graves de dengue y el seguimiento y apoyo a la caracterización de una epidemia. Para la vigilancia integrada no se requiere la confirmación por laboratorio de todos los casos probables. Sin embargo, sí es necesario que se estudie un porcentaje de ellos para evaluar con la mayor precisión y celeridad la situación epidemiológica en un momento y lugar determinados para poder tomar decisiones inmediatas.

En cada país se habrá de establecer el algoritmo diagnóstico del dengue como parte de la vigilancia integrada; ese puede variar según la capacidad nacional, la situación epidemiológica del dengue e incluso la presencia de otras arbovirosis.

*La figura 4 es solo un modelo o guía para que cada país pueda establecer su propio algoritmo diagnóstico; en él se toma en consideración tanto el día de toma de la muestra, como el diagnóstico diferencial de otros flavivirus, para aquellos países donde circula más de uno de esos microorganismos.*

**Figura 4. Algoritmo propuesto para el diagnóstico del dengue por laboratorio**



<sup>11</sup> NS1 tiene una sensibilidad de 34 – 76% y una especificidad del 100% [173]

<sup>12</sup> IgG positiva es una ELISA IgG con títulos  $\geq 1280$ , o una IgG en tira rápida que resulte positiva

<sup>13</sup> Se recomienda hacer una prueba de neutralización ante la presencia de casos con clínica dudosa y en aquellos países o lugares donde circulan otros flavivirus

<sup>14</sup> Seroconversión: muestra de IgM negativa que pasa a positiva en la 2ª muestra, o una IgG que cuadruplica su valor de títulos en la 2ª muestra con respecto al valor de la primera muestra

De las muestras obtenidas en los primeros cuatro días de fiebre podrá intentarse el aislamiento viral, la RT-PCR anidada o RT-PCR en tiempo real y la detección de la proteína NS1. No es necesario realizar los tres exámenes con todas las muestras ni realizarlos simultáneamente. Cada laboratorio decidirá su prueba de elección, según su capacidad y disponibilidad de materiales para el diagnóstico. La determinación de anticuerpos IgM podrá ser una opción en el caso de muestras obtenidas durante la etapa aguda de la enfermedad en las que no se detecte el virus o alguno de sus marcadores virales, aunque es posible que esos anticuerpos no se puedan detectar en esa fase de la enfermedad.

Cuando sea posible realizar detección de anticuerpos IgG en sueros pareados y si se determina que hubo seroconversión, esa es indicativa de infección reciente por algún flavivirus. Si las características clínicas y epidemiológicas del paciente son compatibles con ese dato, puede considerarse que se trata de un caso de dengue. Cuando se sospeche de la circulación de otro flavivirus, la infección deberá ser confirmada mediante la prueba de neutralización. A su vez, en esos casos se tratará de realizar el diagnóstico etiológico mediante aislamiento viral y una prueba de RT-PCR anidada, con cebadores específicos para el virus sospechado.

*Criterio de caso confirmado o probable. Notificación.* En el cuadro 7 se resumen los criterios de laboratorio de caso confirmado o altamente sugestivo de dengue según la OMS (1). Como parte de la vigilancia, todos los casos (probables y confirmados) deben ser notificados a las autoridades de salud. En aquellos países donde solo se estudia un porcentaje de los casos sospechosos, los que no se hayan analizado en el laboratorio, pero reúnen los criterios clínicos y epidemiológicos de caso de dengue, también habrán de notificarse como casos probables.

**Cuadro 7. Criterios de caso altamente sugestivos de dengue y de caso confirmado de dengue (1, 180)**

<b>Caso altamente sugestivo de dengue</b>	<b>Caso confirmado de dengue</b>
<p><b>Uno de los siguientes criterios:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– IgM positiva en una sola muestra de suero</li> <li>– IgG positiva en una sola muestra de suero con un título de anticuerpos de 1280 o más</li> <li>– NS1 positiva</li> </ul>	<p><b>Uno de los siguientes criterios:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– RT-PCR positiva</li> <li>– Cultivo viral positivo</li> <li>– Seroconversión de anticuerpos IgM en sueros pareados</li> <li>– Seroconversión de anticuerpos IgG o aumento de cuatro veces del título de anticuerpos en sueros pareados</li> </ul>

*Integración de la vigilancia de laboratorio a la vigilancia clínico-epidemiológica.* La vigilancia de laboratorio es un componente indisoluble de la vigilancia integrada y, principalmente, de la vigilancia clínico-epidemiológica. En la integración adecuada de esos componentes radica el éxito e impacto de la vigilancia de dengue.

La participación de los especialistas de laboratorio en el diseño, desarrollo e instauración de la vigilancia, así como en el análisis integrado de la situación, permitirá un mejor conocimiento en tiempo real de la situación epidemiológica; ello a su vez ayudará a determinar la incidencia del dengue y dengue grave, las tasas de hospitalización, mortalidad y letalidad según grupo de edad y género y la relación a un serotipo determinado. También se podrá determinar adecuadamente la estacionalidad, la distribución por edad, los patrones de transmisión y los factores de riesgo, entre otras características (1).

### **8.6. Principales dificultades y retos de la vigilancia de laboratorio**

Entre los principales retos de la vigilancia de laboratorio se encuentran:

- la necesidad mejorar la disponibilidad de reactivos diagnóstico y de referencia
- la capacitación periódica del personal
- la normalización y evaluación de protocolos técnicos
- la evaluación de los estuches diagnósticos comerciales
- el desarrollo periódico de las pruebas de evaluación del desempeño
- una mayor integración del personal de laboratorio en el análisis epidemiológico nacional
- la necesidad de mejorar la capacidad investigativa de los países para llevar a cabo estudios de caracterización molecular y seroepidemiológicos, entre otros, en apoyo a la vigilancia de dengue
- el fortalecimiento de la capacidad diagnóstica de los laboratorios nacionales para dengue y otras arbovirosis de importancia médica
- el mejoramiento de los sistemas de toma, transporte y almacenamiento de muestras en los países
- la normalización e integración (nacional y regional) de la información clínico-epidemiológica, entomológica, ambiental y de laboratorio para conformar un mismo sistema de información óptimo de vigilancia más integrado y oportuno
- el fortalecimiento de las buenas prácticas de laboratorio y de los aspectos de bioseguridad en el laboratorio

### **8.7. Función de los laboratorios nacionales, las redes de laboratorios nacionales y los centros colaboradores de la OPS/OMS en la Región**

Frente a la situación del dengue en la Región, los países han paulatinamente instituido el diagnóstico y la vigilancia de laboratorio de la infección. Hoy, la mayoría de los países de la Región cuenta con su laboratorio nacional, muchos de ellos con capacidad de realizar estudios serológicos, virológicos y moleculares, además de poder analizar la situación epidemiológica y hacer la caracterización molecular de los virus circulantes. Ejemplo de ello es la reciente caracterización molecular del DENV-4, en el Brasil, que permitió definir que los genotipos identificados (I y II) habían sido introducidos muchas veces al país antes de su propagación. Además, en varios países se han conformado redes de laboratorio con capacidad de diagnóstico serológico, con el objeto de acercar el diagnóstico al paciente y mejorar la vigilancia. Por otra parte, la Región cuenta con seis centros colaboradores de la OPS/OMS dedicados a las actividades de referencia regionales; al desarrollo, evaluación e introducción de nuevos instrumentos diagnósticos que puedan aplicarse en los países; a la elaboración de reactivos y antígenos de referencia; al desarrollo de las pruebas de desempeño; a la evaluación de protocolos técnicos; a la capacitación constante y a la investigación, y a hacer frente a las situaciones de emergencia de dengue y otros arbovirus. En esa línea, la RELDA integra a los laboratorios de la Región con el objetivo de fortalecer el trabajo de vigilancia y diagnóstico del dengue para dar una mejor respuesta a la situación regional y a las emergencias (181).



## 9. REFERENCIAS



1. World Health Organization, Special Programme for Research, Training in Tropical Diseases, World Health Organization. Department of Control of Neglected Tropical Diseases, World Health Organization. Epidemic, Pandemic Alert. Dengue: guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control. World Health Organization; 2009.
2. GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ: British Medical Journal*. 2004 Jun 19;328(7454):1490.
3. World Health Organization. WHO Handbook for guideline development. World Health Organization; 2014.
4. Yang S-T, Chen H-L, Yeh C-T, Lee W-T. Vertical transmission of dengue fever: First case reported in Taiwan. *Journal of the Formosan Medical Association*. 2015.
5. Carter MJ, Emary KR, Moore CE, Parry CM, Sona S, Putschhat H, et al. Rapid Diagnostic Tests for Dengue Virus Infection in Febrile Cambodian Children: Diagnostic Accuracy and Incorporation into Diagnostic Algorithms. *PloS neglected tropical diseases*. 2015;9(2):e0003424-e.
6. Horstick O, Martinez E, Guzman MG, Martin JLS, Ranzinger SR. WHO Dengue Case Classification 2009 and its usefulness in practice: an expert consensus in the Americas. *Pathogens and global health*. 2015;109(1): 19-25.
7. Sinhabahu VP, Sathananthan R, Malavige GN. Perinatal transmission of dengue: a case report. *BMC research notes*. 2014;7(1):795.
8. Friedman EE, Dallah F, Harville EW, Myers L, Buekens P, Breart G, et al. Symptomatic Dengue Infection during Pregnancy and Infant Outcomes: A Retrospective Cohort Study. *PloS neglected tropical diseases*. 2014;8(10):e3226.
9. Somasetia DH, Setiati TE, Sjahrodji AM, Idjradinata PS, Setiabudi D, Roth H, et al. Early resuscitation of Dengue Shock Syndrome in children with hyperosmolar sodium-lactate: a randomized single blind clinical trial of efficacy and safety. *Critical care*. 2014;18:466.

10. Aurrpibul L, Khumlue P, Oberdorfer P. Dengue shock syndrome in an infant. *BMJ case reports*. 2014;2014:bcr2014205621.
11. Morgan-Ortiz F, Rodríguez-Lugo S, León-Gil MS, Gaxiola-Villa M, Martínez-Félix N, Lara-Avila L. Hemorrhagic dengue and vertical transmission to the newborn: a case report and literature review. *Ginecología y obstetricia de México*. 2014;82(6):401.
12. Zhang F, Kramer CV. Corticosteroids for dengue infection. *The Cochrane Library*. 2014.
13. Horstick O, Jaenisch T, Martinez E, Kroeger A, See LLC, Farrar J, et al. Comparing the usefulness of the 1997 and 2009 WHO dengue case classification: a systematic literature review. *The American journal of tropical medicine and hygiene*. 2014:13-0676.
14. Macedo GA, Gonin MLC, Pone SM, Cruz OG, Nobre FF, Brasil P. Sensitivity and Specificity of the World Health Organization Dengue Classification Schemes for Severe Dengue Assessment in Children in Rio de Janeiro. *PloS one*. 2014;9(4):e96314.
15. Salgado DM, Rodríguez JA, Lozano LdP, Zabaleta TE. Perinatal dengue. *Biomedica : revista del Instituto Nacional de Salud*. 2013;33:14-21.
16. Chawla P, Yadav A, Chawla V. Clinical implications and treatment of dengue. *Asian Pacific journal of tropical medicine*. 2014;7(3):169-78.
17. Nguyen THT, Nguyen THQ, Vu TT, Farrar J, Hoang TL, Dong THT, et al. Corticosteroids for Dengue—Why Don't They Work? *PloS neglected tropical diseases*. 2013;7(12):e2592.
18. Tam DT, Ngoc TV, Tien NT, Kieu NT, Thuy TT, Thanh LT, et al. Effects of short-course oral corticosteroid therapy in early dengue infection in Vietnamese patients: a randomized, placebo-controlled trial. *Clinical infectious diseases*. 2012:cis655.
19. Chitra T, Panicker S. Maternal and fetal outcome of dengue fever in pregnancy. 2011.
20. Gutierrez G, Standish K, Narvaez F, Perez MA, Saborio S, Elizondo D, et al. Unusual dengue virus 3 epidemic in Nicaragua, 2009. *PloS neglected tropical diseases*. 2011;5(11):e1394.
21. Tan PC, Rajasingam G, Devi S, Omar SZ. Dengue infection in pregnancy: prevalence, vertical transmission, and pregnancy outcome. *Obstetrics and gynecology*. 2008;111(5):1111-7.

22. Berberian G, Fariña D, Rosanova MT, Hidalgo S, Enría D, Mitchenko A, et al. Dengue perinatal. *Archivos argentinos de pediatría*. 2011;109(3):232-6.
23. Perez MA, Gordon A, Sanchez F, Narvaez F, Gutierrez G, Ortega O, et al. Severe coinfections of dengue and pandemic influenza A H1N1 viruses. *The Pediatric infectious disease journal*. 2010;29(11):1052-5.
24. Jain A, Chaturvedi UC. Dengue in infants: an overview. *FEMS Immunology & Medical Microbiology*. 2010;59(2):119-30.
25. Hung NT. Fluid management for dengue in children. *Paediatrics and international child health*. 2012;32(s1):39-42.
26. Bhatt S, Gething PW, Brady OJ, Messina JP, Farlow AW, Moyes CL, et al. The global distribution and burden of dengue. *Nature*. 2013;496(7446):504-7.
27. Rigau-Pérez JG, Clark GG, Gubler DJ, Reiter P, Sanders EJ, Vorndam AV. Dengue and dengue haemorrhagic fever. *Lancet*. 1998;352(9132):971-7.
28. Yip W. Dengue haemorrhagic fever: current approaches to management. *Medical Progress* October. 1980.
29. Campagna Dde S, Miagostovich MP, Siqueira MM, Cunha RV. Etiology of exanthema in children in a dengue endemic area. *Jornal de pediatría*. 2006;82(5):354-8.
30. Kalayanarooj S, Vaughn DW, Nimmannitya S, Green S, Suntayakorn S, Kunentrasai N, et al. Early clinical and laboratory indicators of acute dengue illness. *The Journal of infectious diseases*. 1997;176(2):313-21.
31. Cao XT, Ngo TN, Wills B, Kneen R, Nguyen TT, Ta TT, et al. Evaluation of the World Health Organization standard tourniquet test and a modified tourniquet test in the diagnosis of dengue infection in Viet Nam. *Tropical medicine & international health : TM & IH*. 2002;7(2):125-32.
32. Bandyopadhyay S, Lum LC, Kroeger A. Classifying dengue: a review of the difficulties in using the WHO case classification for dengue haemorrhagic fever. *Tropical medicine & international health : TM & IH*. 2006;11(8):1238-55.
33. Srichaikul T, Nimmannitya S. Haematology in dengue and dengue haemorrhagic fever. *Bailliere's best practice & research Clinical haematology*. 2000;13(2):261-76.
34. Oliveira ÉClD, Pontes ERJC, Cunha RVd, Fróes ÍB, Nascimento Dd. Alterações hematológicas em pacientes com dengue. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 2009;42(6):682-5.

35. Lateef A, Fisher DA, Tambyah PA. Dengue and relative bradycardia. *Emerging infectious diseases*. 2007;13(4):650.
36. Srikiatkachorn A, Krautrachue A, Ratanaprakarn W, Wongtapradit L, Nithipanya N, Kalayanarooj S, et al. Natural history of plasma leakage in dengue hemorrhagic fever: a serial ultrasonographic study. *The Pediatric infectious disease journal*. 2007;26(4):283-90.
37. Simmons CP, Farrar JJ, van Vinh Chau N, Wills B. Dengue. *New England Journal of Medicine*. 2012;366(15):1423-32.
38. Jessie K, Fong MY, Devi S, Lam SK, Wong KT. Localization of dengue virus in naturally infected human tissues, by immunohistochemistry and in situ hybridization. *Journal of Infectious Diseases*. 2004;189(8):1411-8.
39. Leong AS-Y, Wong KT, Leong TY-M, Tan PH, Wannakrairot P, editors. *The pathology of dengue hemorrhagic fever. Seminars in diagnostic pathology*; 2007: Elsevier.
40. Michel C, Curry F. Microvascular permeability. *Physiological reviews*. 1999;79(3):703-61.
41. Levick JR, Michel CC. Microvascular fluid exchange and the revised Starling principle. *Cardiovascular research*. 2010;87(2):198-210.
42. Colbert JA, Gordon A, Roxelin R, Silva S, Silva J, Rocha C, et al. Ultrasound measurement of gallbladder wall thickening as a diagnostic test and prognostic indicator for severe dengue in pediatric patients. *The Pediatric infectious disease journal*. 2007;26(9):850-2.
43. Martínez Torres E, Polanco Anaya AC, Pleites Sandoval EB. ¿ Por qué y cómo mueren los niños con dengue? *Revista Cubana de Medicina Tropical*. 2008;60(1):0-.
44. Nair VR, Unnikrishnan D, Satish B, Sahadulla M. Acute renal failure in dengue fever in the absence of bleeding manifestations or shock. *Infectious Diseases in Clinical Practice*. 2005;13(3):142-3.
45. Barreto DF, Takiya CM, Schatzmayr HG, Nogueira RMR, Farias-Filho JdC, Barth OM. Histopathological and ultrastructural aspects of mice lungs experimentally infected with dengue virus serotype 2. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*. 2007;102(2):175-82.
46. Méndez Á, González G. Dengue hemorrágico en niños: diez años de experiencia clínica. *Biomedica : revista del Instituto Nacional de Salud*. 2003;23(2):180-93.

47. Kautner I, Robinson MJ, Kuhnle U. Dengue virus infection: epidemiology, pathogenesis, clinical presentation, diagnosis, and prevention. *The Journal of pediatrics*. 1997;131(4):516-24.
48. Phillips CR, Vincore K, Hagg DS, Sawai RS, Differding JA, Watters JM, et al. Resuscitation of haemorrhagic shock with normal saline vs. lactated Ringer's: effects on oxygenation, extravascular lung water and haemodynamics. *Critical care*. 2009;13(2):R30.
49. WHO. Dengue haemorrhagic fever: diagnosis, treatment, prevention and control. Second Edition. WHO Press, Geneva. 1997.
50. Gupta P, Khare V, Tripathi S, Nag VL, Kumar R, Khan MY, et al. Assessment of World Health Organization definition of dengue hemorrhagic fever in North India. *Journal of infection in developing countries*. 2010;4(3):150-5.
51. Deen JL, Harris E, Wills B, Balmaseda A, Hammond SN, Rocha C, et al. The WHO dengue classification and case definitions: time for a reassessment. *Lancet*. 2006;368(9530):170-3.
52. Narvaez F, Gutierrez G, Pérez MA, Elizondo D, Nuñez A, Balmaseda A, et al. Evaluation of the traditional and revised WHO classifications of dengue disease severity. *PLoS neglected tropical diseases*. 2011;5(11):e1397.
53. Balmaseda A, Hammond SN, Pérez MA, Cuadra R, Solano S, Rocha J, et al. Assessment of the World Health Organization scheme for classification of dengue severity in Nicaragua. *The American journal of tropical medicine and hygiene*. 2005;73(6):1059-62.
54. Rigau-Perez JG. Severe dengue: the need for new case definitions. *The Lancet Infectious diseases*. 2006;6(5):297-302.
55. Alexander N, Balmaseda A, Coelho IC, Dimaano E, Hien TT, Hung NT, et al. Multicentre prospective study on dengue classification in four Southeast Asian and three Latin American countries. *Tropical medicine & international health : TM & IH*. 2011;16(8):936-48.
56. OPS. Dengue. Guías de atención para enfermos en la Región de las Américas. La Paz, Bolivia. 2010.
57. Barniol J, Gaczkowski R, Barbato EV, da Cunha RV, Salgado D, Martinez E, et al. Usefulness and applicability of the revised dengue case classification by disease: multi-centre study in 18 countries. *BMC infectious diseases*. 2011;11:106.

58. Basuki PS, Budiyo, Puspitasari D, Husada D, Darmowandowo W, Ismoedijanto, et al. Application of revised dengue classification criteria as a severity marker of dengue viral infection in Indonesia. *The Southeast Asian journal of tropical medicine and public health*. 2010;41(5):1088-94.
59. Cavalcanti LPdG, Mota LAM, Lustosa GP, Fortes MC, Mota DAM, Lima AAB, et al. Evaluation of the WHO classification of dengue disease severity during an epidemic in 2011 in the state of Ceara, Brazil. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*. 2014;109(1):93-8.
60. Balasubramanian S, Ramachandran B, Amperayani S. Dengue viral infection in children: a perspective. *Archives of disease in childhood*. 2012;97(10):907-12.
61. Horstick O, Farrar J, Lum L, Martinez E, San Martin JL, Ehrenberg J, et al. Reviewing the development, evidence base, and application of the revised dengue case classification. *Pathogens and global health*. 2012;106(2): 94-101.
62. Santamaria R, Martinez E, Kratochwill S, Soria C, Tan LH, Nunez A, et al. Comparison and critical appraisal of dengue clinical guidelines and their use in Asia and Latin America. *International health*. 2009;1(2):133-40.
63. Cunha R, Martínez E. Manejo Clínico do Paciente com Dengue. In: Fiocruz, editor. *Dengue: Teorias e Práticas*. Rio de Janeiro 2015. p. 220-45.
64. Lovera D, Araya S, Mesquita MJ, Avalos C, Ledesma S, Arbo A. Prospective Applicability Study of the New Dengue Classification System for Clinical Management in Children. *The Pediatric infectious disease journal*. 2014;33(9):933-5.
65. Srikiatkachorn A, Rothman AL, Gibbons RV, Sittisombut N, Malasit P, Ennis FA, et al. Dengue—how best to classify it. *Clinical infectious diseases*. 2011;53(6):563-7.
66. Kalayanaroj S. Dengue classification: current WHO vs. the newly suggested classification for better clinical application? *Journal of the Medical Association of Thailand*. 2011;94 Suppl 3:S74-84.
67. Martínez-Torres E. Dengue y dengue hemorrágico: aspectos clínicos. *Salud pública de México*. 1995(37 (Suplemento 1)):29-44.
68. Rigau-Perez JG, Laufer MK. Dengue-related deaths in Puerto Rico, 1992-1996: diagnosis and clinical alarm signals. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2006;42(9):1241-6.

69. Maron GM, Escobar GA, Hidalgo EM, Clara AW, Minniear TD, Martinez E, et al. Characterization of dengue shock syndrome in pediatric patients in El Salvador. *The Pediatric infectious disease journal*. 2011;30(5):449-50.
70. Martínez Torres E, Vidal López B, Moreno Rodríguez O, Guzmán Rodríguez E, Malcolm BD, Peramo Gómez ST. Dengue hemorrágico en el niño: estudio clínico-patológico. *Dengue hemorrágico en el niño: Estudio clínico-patológico; Dengue hemorrágico en el niño: Estudio clínico-patológico: Cuba*. Centro Nacional de Información de Ciencias Médicas; 1984.
71. Martínez E, Velázquez J. *Dengue*. Rio de Janeiro: Fiocruz. 2005:1-324.
72. Setiawan MW, Samsi TK, Wulur H, Sugianto D, Pool TN. Dengue haemorrhagic fever: ultrasound as an aid to predict the severity of the disease. *Pediatric radiology*. 1998;28(1):1-4.
73. Khanna S, Vij J, Kumar A, Singal D, Tandon R. Etiology of abdominal pain in dengue fever. *Dengue bulletin*. 2005;29:85.
74. Méndez Á, González G. Manifestaciones clínicas inusuales del dengue hemorrágico en niños. *Biomedica : revista del Instituto Nacional de Salud*. 2006;26(1):61-70.
75. Premaratna R, Bailey MS, Ratnasena BG, de Silva HJ. Dengue fever mimicking acute appendicitis. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 2007;101(7):683-5.
76. Binh PT, Matheus S, Huong VT, Deparis X, Marechal V. Early clinical and biological features of severe clinical manifestations of dengue in Vietnamese adults. *J Clin Virol*. 2009;45(4):276-80.
77. Ramírez-Zepeda MG, Velasco-Mondragón HE, Ramos C, Peñuelas JE, Maradiaga-Ceceña MA, Murillo-Llanes J, et al. Caracterización clínica y epidemiológica de los casos de dengue: experiencia del Hospital General de Culiacán, Sinaloa, México. *Rev Panam Salud Publica*. 2009;25(1):16-23.
78. Gupta V, Yadav TP, Pandey RM, Singh A, Gupta M, Kanaujiya P, et al. Risk factors of dengue shock syndrome in children. *Journal of tropical pediatrics*. 2011;57(6):451-6.
79. Chameides L, Pediatrics AAO, Association AH. *Pediatric Advanced Life Support: Provider Manual*: American Heart Association Dallas, TX; 2011.
80. Basu A, Chaturvedi UC. Vascular endothelium: the battlefield of dengue viruses. *FEMS immunology and medical microbiology*. 2008;53(3):287-99.

81. Avila-Aguero ML, Avila-Aguero CR, Um SL, Soriano-Fallas A, Canas-Coto A, Yan SB. Systemic host inflammatory and coagulation response in the Dengue virus primo-infection. *Cytokine*. 2004;27(6):173-9.
82. Cardier JE, Marino E, Romano E, Taylor P, Liprandi F, Bosch N, et al. Proinflammatory factors present in sera from patients with acute dengue infection induce activation and apoptosis of human microvascular endothelial cells: possible role of TNF-alpha in endothelial cell damage in dengue. *Cytokine*. 2005;30(6):359-65.
83. Noisakran S, Chokephaibulkit K, Songprakhon P, Onlamoon N, Hsiao HM, Villingier F, et al. A re-evaluation of the mechanisms leading to dengue hemorrhagic fever. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2009;1171 Suppl 1:E24-35.
84. Lin CF, Lei HY, Lin YS, Liu CC, Anderson R. Patient and Mouse Antibodies against Dengue Virus Nonstructural Protein 1 Cross-React with Platelets and Cause Their Dysfunction or Depletion. *Am J Infect Dis*. 2008;4(1):69-75.
85. Chongsrisawat V, Hutagalung Y, Poovorawan Y. Liver function test results and outcomes in children with acute liver failure due to dengue infection. *The Southeast Asian journal of tropical medicine and public health*. 2009;40(1):47-53.
86. Souza IJ, Alves JG, Nogueira RM, Gicovate Neto C, Bastos DA, Siqueira EW, et al. Aminotransferase changes and acute hepatitis in patients with dengue fever: analysis of 1,585 cases. *The Brazilian journal of infectious diseases: an official publication of the Brazilian Society of Infectious Diseases*. 2004;8(2):156-63.
87. Salgado DM, Eltit JM, Mansfield K, Panqueba C, Castro D, Vega MR, et al. Heart and skeletal muscle are targets of dengue virus infection. *The Pediatric infectious disease journal*. 2010;29(3):238-42.
88. Kularatne SA, Pathirage MM, Gunasena S. A case series of dengue fever with altered consciousness and electroencephalogram changes in Sri Lanka. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 2008;102(10):1053-4.
89. Domingues RB, Kuster GW, Onuki-Castro FL, Souza VA, Levi JE, Pannuti CS. Involvement of the central nervous system in patients with dengue virus infection. *Journal of the neurological sciences*. 2008;267(1-2):36-40.

90. Araujo FM, Brillhante RS, Cavalcanti LP, Rocha MF, Cordeiro RA, Perdigao AC, et al. Detection of the dengue non-structural 1 antigen in cerebral spinal fluid samples using a commercially available enzyme-linked immunosorbent assay. *J Virol Methods*. 2011;177(1):128-31.
91. Torres EM. La prevención de la mortalidad por dengue: un espacio y un reto para la atención primaria de salud. *Rev Panam Salud Publica*. 2006;20(1):61.
92. Lago ERL, Torres GE, Acosta JCV. Campaña por la esperanza la lucha contra el dengue: Política; 2002.
93. Restrepo Jaramillo BN, Isaza Guzmán DM, Salazar González CL, Upegui Londoño G, Duque CL, Ramírez Salazar R, et al. Efectos del virus del dengue durante el embarazo. Medellín, Colombia. *Infectio*. 2011;6(4):197-203.
94. Jiménez Sastré A, Zavala González MA. Fiebre de Dengue y Embarazo estudio de 21 casos en Tabasco, México. *Univ med*. 2009;50(4):433-43.
95. Tan PC, Soe MZ, Lay KS, Wang SM, Sekaran SD, Omar SZ. Dengue infection and miscarriage: a prospective case control study. *PLoS neglected tropical diseases*. 2012;6(5):e1637.
96. Barroso RL, Betancourt ID, Eljaiek CFD. Repercusión del dengue sobre el embarazo. *Medisan*. 2002;6(4):18-24.
97. Pouliot SH, Xiong X, Harville E, Paz-Soldan V, Tomashek KM, Breart G, et al. Maternal dengue and pregnancy outcomes: a systematic review. *Obstetrical & gynecological survey*. 2010;65(2):107-18.
98. León RR, Muñoz M, Soler E, Parissi A, Méndez G. Dengue durante el embarazo. Comunicación de casos. *Ginecol Obstet Mex*. 2007;75(11):687-90.
99. Le Thi Thuong D, Tieulie N, Costedoat N, Andreu MR, Wechsler B, Vauthier-Brouzes D, et al. The HELLP syndrome in the antiphospholipid syndrome: retrospective study of 16 cases in 15 women. *Annals of the rheumatic diseases*. 2005;64(2):273-8.
100. WHO. Dengue in pregnancy. Handbook for clinical management of dengue: World Health Organization; 2012. p. 59-62.
101. Chhabra A, Malhotra N. Anesthetic management of a pregnant patient with dengue hemorrhagic fever for emergency cesarean section. *International journal of obstetric anesthesia*. 2006;15(4):306-10

102. Thaithumyanon P, Thisyakorn U, Deerojnawong J, Innis BL. Dengue infection complicated by severe hemorrhage and vertical transmission in a parturient woman. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 1994;18(2):248-9.
103. Kerdpanich A, Watanaveeradej V, Samakoses R, Chumnanvanakij S, Chulyamitporn T, Sumeksri P, et al. Perinatal dengue infection. *The Southeast Asian journal of tropical medicine and public health*. 2001;32(3):488-93.
104. Martínez E, Guzmán MG, Valdés M, Soler M, Kouri G. Fiebre del dengue y dengue hemorrágico en infantes con infección primaria. *Rev cuba med trop*. 1993;45(2):97-102.
105. Nguyen TH, Lei HY, Nguyen TL, Lin YS, Huang KJ, Le BL, et al. Dengue hemorrhagic fever in infants: a study of clinical and cytokine profiles. *The Journal of infectious diseases*. 2004;189(2):221-32.
106. Kalayanarooj S, Nimmannitya S. Clinical presentations of dengue hemorrhagic fever in infants compared to children. *Journal of the Medical Association of Thailand*. 2003;86 Suppl 3:S673-80.
107. Kabilan L, Balasubramanian S, Keshava SM, Thenmozhi V, Sekar G, Tewari SC, et al. Dengue disease spectrum among infants in the 2001 dengue epidemic in Chennai, Tamil Nadu, India. *J Clin Microbiol*. 2003;41(8):3919-21.
108. Martinez E. Febre e febre hemorrágica do dengue no primeiro ano de vida. *Rio de Janeiro: Fiocruz*. 2005:116-21.
109. Sirinavin S, Nuntnarumit P, Supapannachart S, Boonkasidecha S, Techasaensiri C, Yoksarn S. Vertical dengue infection: case reports and review. *The Pediatric infectious disease journal*. 2004;23(11):1042-7.
110. García-Rivera EJ, Rigau-Pérez JG. Dengue severity in the elderly in Puerto Rico. *Revista Panamericana de Salud Pública*. 2003;13(6):362-8.
111. Lee IK, Liu JW, Yang KD. Clinical characteristics and risk factors for concurrent bacteremia in adults with dengue hemorrhagic fever. *Am J Trop Med Hyg*. 2005;72(2):221-6.
112. Hapuarachchi HA, Bandara KB, Hapugoda MD, Williams S, Abeyewickreme W. Laboratory confirmation of dengue and chikungunya co-infection. *The Ceylon medical journal*. 2008;53(3):104-5.

113. Chobanian A, Bakris G, Black H, Cushman W, Green L, Izzo J, et al. Séptimo Informe del Comité Nacional Conjunto en Prevención, Detección Evaluación y Tratamiento de la Hipertensión Arterial. *Hipertensión*. 2003;42:1206-52.
114. Fowler M. Hyperglycemic crisis in adults: Pathophysiology, presentation, pitfalls, and prevention. *Clinical Diabetes*. 2009;27(1):19-23.
115. Kitabchi AE, Nyenwe EA. Hyperglycemic crises in diabetes mellitus: diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*. 2006;35(4):725-51, viii.
116. Olivera-González S, De Escalante-Yangüela B, Velilla-Soriano C, Amores-Arriaga B, Martín-Fortea P, Navarro-Aguilar M. Hepatotoxicidad por metformina. *Medicina Intensiva*. 2010;34(7):483-7.
117. Kitabchi A, Umpierrez G, Murphy M, Barrett E, Kreisberg R, Malone J, et al. Hyperglycemic crises in patients with diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2003;26:S109.
118. Alexander Díaz-Quijano F, Ángel Villar-Centeno L, Aralí Martínez-Vega R. Efecto de la administración temprana de dipirona sobre la gravedad del dengue en una cohorte prospectiva. *Enfermedades infecciosas y microbiología clinica*. 2005;23(10):593-7.
119. Harris E, Perez L, Phares CR, Perez Mde L, Idiaquez W, Rocha J, et al. Fluid intake and decreased risk for hospitalization for dengue fever, Nicaragua. *Emerg Infect Dis*. 2003;9(8):1003-6.
120. Usman H, Safitri I, Lum L, Martinez E, Kroeger A, Horstick O. Evidence for the use of intravenous rehydration for treating severe dengue with plasma leakage in children and adults: a systematic review. *Dengue*. 2012;36:149.
121. Wills BA, Nguyen MD, Ha TL, Dong TH, Tran TN, Le TT, et al. Comparison of three fluid solutions for resuscitation in dengue shock syndrome. *The New England journal of medicine*. 2005;353(9):877-89.
122. Dung NM, Day NP, Tam DT, Loan HT, Chau HT, Minh LN, et al. Fluid replacement in dengue shock syndrome: a randomized, double-blind comparison of four intravenous-fluid regimens. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 1999;29(4):787-94.

123. Nguyen TH, Nguyen TL, Lei HY, Lin YS, Le BL, Huang KJ, et al. Volume replacement in infants with dengue hemorrhagic fever/dengue shock syndrome. *Am J Trop Med Hyg.* 2006;74(4):684-91.
124. Molyneux EM, Maitland K. Intravenous fluids—getting the balance right. *The New England journal of medicine.* 2005;353(9):941-4.
125. Ngo NT, Cao XT, Kneen R, Wills B, Nguyen VM, Nguyen TQ, et al. Acute management of dengue shock syndrome: a randomized double-blind comparison of 4 intravenous fluid regimens in the first hour. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America.* 2001;32(2):204-13.
126. Porter KR, Beckett CG, Kosasih H, Tan RI, Alisjahbana B, Rudiman PI, et al. Epidemiology of dengue and dengue hemorrhagic fever in a cohort of adults living in Bandung, West Java, Indonesia. *Am J Trop Med Hyg.* 2005;72(1):60-6.
127. Rocha C, Silva S, Gordon A, Hammond SN, Elizondo D, Balmaseda A, et al. Improvement in hospital indicators after changes in dengue case management in Nicaragua. *Am J Trop Med Hyg.* 2009;81(2):287-92.
128. Singhi S, Kissoon N, Bansal A. Dengue and dengue hemorrhagic fever: management issues in an intensive care unit. *Jornal de pediatria.* 2007;83(2 Suppl):S22-35.
129. Smart K, Safitri I. Evidence behind the WHO guidelines: hospital care for children: what treatments are effective for the management of shock in severe dengue? *Journal of tropical pediatrics.* 2009;55(3):145-8.
130. Alejandria MM. Dengue haemorrhagic fever or dengue shock syndrome in children. *Clin Evid.* 2009;12:0917.
131. Thomas L, Moravie V, Besnier F, Valentino R, Kaidomar S, Coquet LV, et al. Clinical presentation of dengue among patients admitted to the adult emergency department of a tertiary care hospital in Martinique: implications for triage, management, and reporting. *Annals of emergency medicine.* 2012;59(1):42-50.
132. Marra AR, de Matos GF, Janeri RD, Machado PS, Schvartsman C, Dos Santos OF. Managing patients with dengue fever during an epidemic: the importance of a hydration tent and of a multidisciplinary approach. *BMC research notes.* 2011;4:335.

133. Kularatne S, Walathara C, Mahindawansa S, Wijesinghe S, Pathirage M, Kumarasiri P, et al. Efficacy of low dose dexamethasone in severe thrombocytopenia caused by dengue fever: a placebo controlled study. *Postgraduate medical journal*. 2009;85(1008):525-9.
134. Min M, Aye M, Shwe T, Swe T. Hydrocortisone in the management of dengue shock syndrome. *The Southeast Asian journal of tropical medicine and public health*. 1975;6(4):573-9.
135. Pongpanich B, Blanchet P, Phanichyakarn P, Valyasevi A. Studies on dengue hemorrhagic fever. Clinical study: an evaluation of steroids as a treatment. *Journal of the Medical Association of Thailand*. 1973;56(1):6.
136. Shashidhara K, Murthy KS, Gowdappa HB, Bhograj A. Effect of high dose of steroid on plateletcount in acute stage of dengue fever with thrombocytopenia. *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR*. 2013;7(7):1397.
137. Sumarmo D, Talogo W, Asrin A, Isnuhandojo B, Sahudi A. Failure of hydrocortisone to affect outcome in dengue shock syndrome. *Pediatrics*. 1982;69(1):45-9.
138. Tassniyom S, Vasanawathana S, Chirawatkul A, Rojanasuphot S. Failure of high-dose methylprednisolone in established dengue shock syndrome: a placebo-controlled, double-blind study. *Pediatrics*. 1993;92(1):111-5.
139. Angel Villar L, Arali Martinez R, Alexander Diaz F, Carlos Villar J, Rueda E, editors. Effect of metylprednisolone in preventing dengue complications: a single-center randomized placebo-controlled trial. *American journal of tropical medicine and hygiene*; 2009: amer soc trop med & hygiene 8000 westpark dr, ste 130, mclean, va 22101 usa.
140. Laughlin CA, Morens DM, Cassetti MC, Costero-Saint Denis A, San Martin JL, Whitehead SS, et al. Dengue research opportunities in the Americas. *The Journal of infectious diseases*. 2012;206(7):1121-7.
141. Alfaro Obando A, Guardia Caldera M, Angulo Jaubert C. Organización de la atención médica en la Epidemia de Dengue hemorrágico en el Hospital" Dr. Enrique Baltodano" de Liberia, 2003. *Acta Médica Costarricense*. 2006;48(4):185-9.
142. Lye DC, Lee VJ, Sun Y, Leo YS. Lack of efficacy of prophylactic platelet transfusion for severe thrombocytopenia in adults with acute uncomplicated dengue infection. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2009;48(9):1262-5.

143. Kurukularatne C, Dimatatac F, Teo DL, Lye DC, Leo YS. When less is more: can we abandon prophylactic platelet transfusion in Dengue fever? *Annals of the Academy of Medicine, Singapore*. 2011;40(12):539-45.
144. Sharma A, Charles K, Chadee D, Teelucksingh S. Dengue hemorrhagic fever in Trinidad and Tobago: a case for a conservative approach to platelet transfusion. *Am J Trop Med Hyg*. 2012;86(3):531-5.
145. Whitehorn J, Rodriguez Roche R, Guzman MG, Martinez E, Gomez WV, Nainggolan L, et al. Prophylactic platelets in dengue: survey responses highlight lack of an evidence base. *PLoS Negl Trop Dis*. 2012;6(6):e1716.
146. Hathirat P, Isarangkura P, Srichaikul T, Suvatte V, Mitrakul C. Abnormal hemostasis in dengue hemorrhagic fever. *The Southeast Asian journal of tropical medicine and public health*. 1993;24 Suppl 1:80-5.
147. Dimaano EM, Saito M, Honda S, Miranda EA, Alonzo MT, Valerio MD, et al. Lack of efficacy of high-dose intravenous immunoglobulin treatment of severe thrombocytopenia in patients with secondary dengue virus infection. *Am J Trop Med Hyg*. 2007;77(6):1135-8.
148. Sellahewa KH, Samaraweera N, Thusita KP, Fernando JL. Is fresh frozen plasma effective for thrombocytopenia in adults with dengue fever? A prospective randomised double blind controlled study. *The Ceylon medical journal*. 2008;53(2):36-40.
149. Limonta D, Gonzalez D, Capo V, Torres G, Perez AB, Rosario D, et al. Fatal severe dengue and cell death in sickle cell disease during the 2001-2002 Havana dengue epidemic. *Int J Infect Dis*. 2009;13(2):e77-8.
150. Larrondo L M, Figueroa M G. Terapia transfusional: criterios de indicaciones de componentes sanguíneos. *Rev Hosp Clin Univ Chile*. 2007;18(3):208-19.
151. Mintz PD. *Transfusion therapy: clinical principles and practice*. 2nd ed: AABB Press; 2005.
152. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Critical care medicine*. 2008;36(1):296-327.
153. Hartrey R. Transfusion guidelines in children: I. *Anaesthesia & Intensive Care Medicine*. 2012;13(1):20-3.

154. Chuansumrit A, Wangruangsatid S, Lektrakul Y, Chua MN, Zeta Capeding MR, Bech OM, et al. Control of bleeding in children with Dengue hemorrhagic fever using recombinant activated factor VII: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Blood coagulation & fibrinolysis : an international journal in haemostasis and thrombosis*. 2005;16(8):549-55.
155. Lima EQ, Nogueira ML. Viral hemorrhagic fever-induced acute kidney injury. *Seminars in nephrology*. 2008;28(4):409-15.
156. Libraty DH, Endy TP, Kalayanarooj S, Chansiriwongs W, Nisalak A, Green S, et al. Assessment of body fluid compartment volumes by multifrequency bioelectrical impedance spectroscopy in children with dengue. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 2002;96(3):295-9.
157. Lum LCS, Goh AYT, Chan PWK, El-Amin A-IM, Lam SK. Risk factors for hemorrhage in severe dengue infections. *The Journal of pediatrics*. 2002;140(5):629-31.
158. San Martin JL, Brathwaite-Dick O. Integrated strategy for dengue prevention and control in the Region of the Americas. *Rev Panam Salud Publica*. 2007;21(1):55-63.
159. Kalayanarooj S, Chansiriwongs V, Vatcharasaevee V, Waleerattanapa R, Nimmannitya S. Capacity building for case management of dengue hemorrhagic fever. *Thai Pediatr J*. 2000;7:178-9.
160. Martinez E. Medical Care Organization to Face Dengue Epidemics. *Rev Cubana Med Trop [revista en Internet]*. 2009;61(2):1-12.
161. Ministerio de Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. DIRETRIZES PARA A ORGANIZAÇÃO DOS SERVIÇOS DE ATENÇÃO À SAÚDE EM SITUAÇÃO DE AUMENTO DE CASOS OU DE EPIDEMIA DE DENGUE. Brasília, Brasil. 2012.
162. Figueiró AC, Hartz ZMdA, Brito CAAd, Samico I, Siqueira Filha NTd, Cazarin G, et al. Óbito por dengue como evento sentinela para avaliação da qualidade da assistência: estudo de caso em dois municípios da Região Nordeste, Brasil, 2008. *Cad Saúde Pública*. 2011;27:2373-85.
163. Ahmed F, Mursalin H, Alam MT, Amin R, Sekaran SD, Wang SM, et al. Evaluation of ASSURE(R) Dengue IgA Rapid Test using dengue-positive and dengue-negative samples. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2010;68(4):339-44.

164. Halstead SB. Pathogenesis of dengue: challenges to molecular biology. *Science*. 1988;239(4839):476-81.
165. Vorndam V, Kuno G, Gubler D, Kuno G. Laboratory diagnosis of dengue virus infections. *Dengue and dengue hemorrhagic fever* CAB International, New York, NY. 1997:313-33.
166. Innis B, Nisalak A, Nimmannitya S, Kusalerdchariya S, Chongswasdi V, Suntayakorn S, et al. An enzyme-linked immunosorbent assay to characterize dengue infections where dengue and Japanese encephalitis co-circulate. *The American journal of tropical medicine and hygiene*. 1989;40(4):418-27.
167. PAHO. Dengue and dengue hemorrhagic fever in the Americas: guidelines for prevention and control. Scientific publication no.548. Washington: PAHO. 1994.
168. Chanama S, Anantapreecha S, A An, Sa-gnasang A, Kurane I, Sawanpanyalert P. Analysis of specific IgM responses in secondary dengue virus infections: levels and positive rates in comparison with primary infections. *J Clin Virol*. 2004;31(3):185-9.
169. Chien IJ, Liao TL, Shu PY, Huang JH, Gubler DJ, Chang GJ. Development of real-time reverse transcriptase PCR assays to detect and serotype dengue viruses. *J Clin Microbiol*. 2006;44(4):1295-304.
170. Hall WC, Crowell TP, Watts DM, Barros VL, Kruger H, Pinheiro F, et al. Demonstration of yellow fever and dengue antigens in formalin-fixed paraffin-embedded human liver by immunohistochemical analysis. *Am J Trop Med Hyg*. 1991;45(4):408-17.
171. Valdez Sandoval JJ, Ruiz Amores D, Vázquez Ramudo S, Calzada Gutiérrez N, Guzmán Tirado MG. Evaluación del sistema diagnóstico SD Dengue Duo para la detección de la proteína NS1 y los anticuerpos IgM e IgG anti-dengue. *Revista Cubana de Medicina Tropical*. 2012;64(1):27-34.
172. Santiago GA, Vergne E, Quiles Y, Cosme J, Vazquez J, Medina JF, et al. Analytical and clinical performance of the CDC real time RTPCR assay for detection and typing of dengue virus. *PLoS neglected tropical diseases*. 2013;7(7):e2311.
173. Guzman MG, Jaenisch T, Gaczkowski R, Ty Hang VT, Sekaran SD, Kroeger A, et al. Multi-country evaluation of the sensitivity and specificity of two commercially-available NS1 ELISA assays for dengue diagnosis. *PLoS Negl Trop Dis*. 2010;4(8).

174. Hunsperger EA, Yoksan S, Buchy P, Nguyen VC, Sekaran SD, Enria DA, et al. Evaluation of commercially available anti-dengue virus immunoglobulin M tests. *Emerg Infect Dis.* 2009;15(3):436-40.
175. Peeling RW, Artsob H, Pelegrino JL, Buchy P, Cardoso MJ, Devi S, et al. Evaluation of diagnostic tests: dengue. *Nat Rev Microbiol.* 2010;8(12 Suppl):S30-8.
176. Vaughn DW, Nisalak A, Solomon T, Kalayanarooj S, Nguyen MD, Kneen R, et al. Rapid serologic diagnosis of dengue virus infection using a commercial capture ELISA that distinguishes primary and secondary infections. *Am J Trop Med Hyg.* 1999;60(4):693-8.
177. Klenerman P, Zinkernagel RM. Original antigenic sin impairs cytotoxic T lymphocyte responses to viruses bearing variant epitopes. *Nature.* 1998;394(6692):482-5.
178. Anderson DE, Carlos MP, Nguyen L, Torres JV. Overcoming original (antigenic) sin. *Clinical immunology.* 2001;101(2):152-7.
179. Pal S, Dauner AL, Valks A, Forshey BM, Long KC, Thaisomboonsuk B, et al. Multicountry Prospective Clinical Evaluation of Two Enzyme-Linked Immunosorbent Assays and Two Rapid Diagnostic Tests for Diagnosing Dengue Fever. *Journal of Clinical Microbiology.* 2015;53(4):1092-102.
180. Balmaseda A, Guzman MG, Hammond S, Robleto G, Flores C, Tellez Y, et al. Diagnosis of dengue virus infection by detection of specific immunoglobulin M (IgM) and IgA antibodies in serum and saliva. *Clin Diagn Lab Immunol.* 2003;10(2):317-22.
181. OPS. Red de laboratorios de dengue de las Américas (RELDA). [actualizado 28 de Noviembre 2014; citado 23 de diciembre 2014]. Disponible en [http://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_content&view=article&id=4497&Itemid=1110](http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=4497&Itemid=1110).
182. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Group P. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *International Journal of Surgery.* 2010;8(5):336-41.
183. OPS CDC y OMS. Preparación y respuesta ante la eventual introducción del virus Chikungunya en las Américas. Washington, DC: OPS. 2011: 159.
184. Gilbert D, Moellering R, Eliopoulos G, Chambers H, Saag M. The Sanford guide to antimicrobial therapy. Sperryville, VA: Antimicrobial Therapy, Inc; 2010.

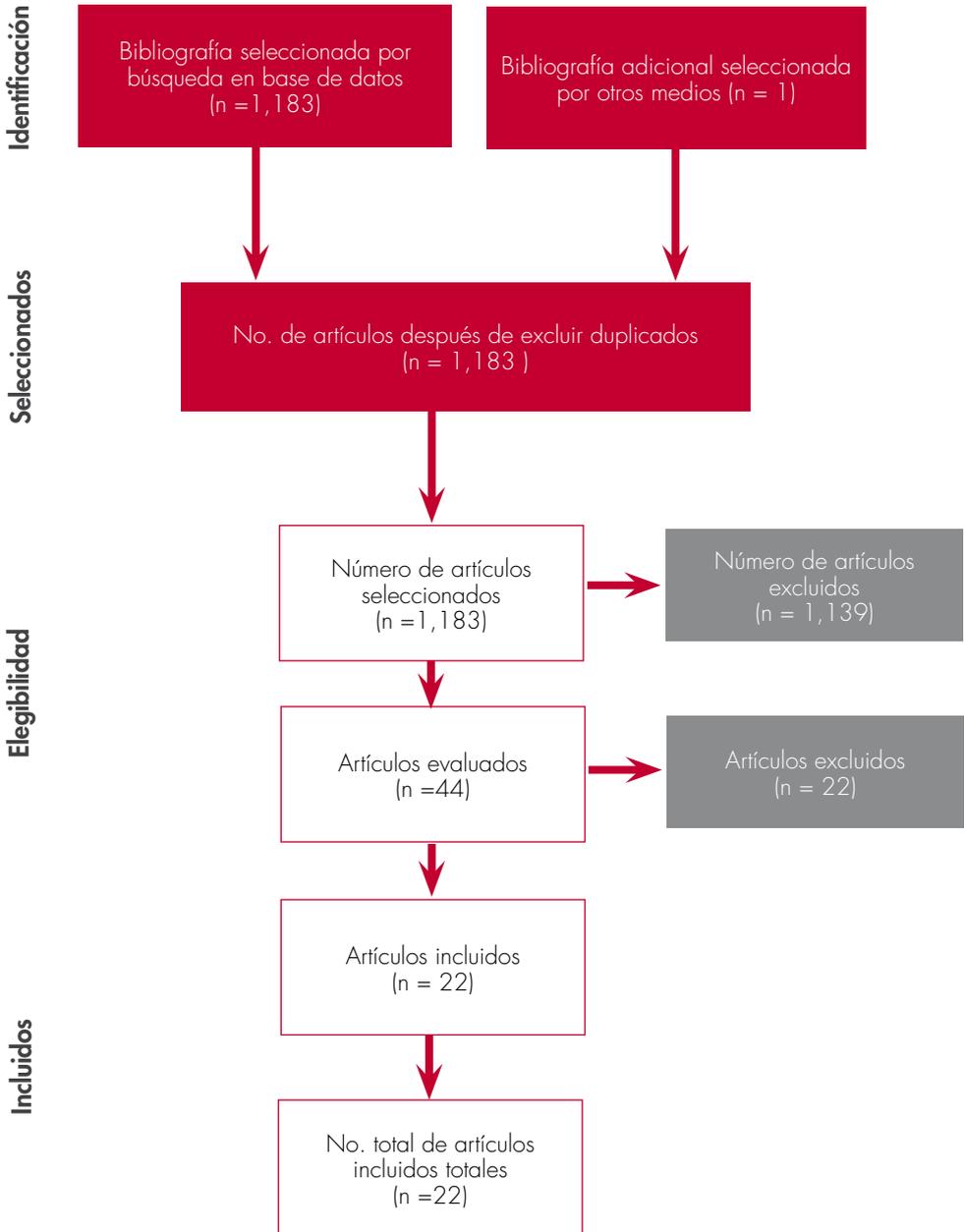
185. Food U, Board N. Recommended dietary allowances. National Academy of Sciences/National Research Council Report and Circular Series. 1989;115.
186. Zeman FJ. Clinical Nutrition and Dietetics: Macmillan Publishing Company; 1991.



### Anexo A. Algoritmo utilizado en la búsqueda de evidencia

(dengue [mh] OR dengue [tw]) AND ((Pregnancy [mh] OR Pregnant Women [mh] OR Pregnant\* OR abortion OR pre-natal OR Prenatal Care [mh] OR antenatal\* OR Prenatal OR antenatal OR (maternal mortality) OR Maternal Mortality [mh] OR (maternal survival) OR contracept\* OR Contraception [mh] OR labour OR labor OR Labor, Obstetric [mh] OR Obstetric Labor Complications [mh] OR Obstetric Surgical Procedures [mh] OR Delivery, Obstetric [mh] OR postpartum OR Postpartum Period [mh] OR postnatal Care [mh] OR Postpartum Hemorrhage [mh] OR obstetric OR eclampsia OR Eclampsia [mh] OR Pre-Eclampsia [mh] OR miscarriage OR Placenta Previa [mh] OR prelabor OR prelabour OR preeclampsia OR antepartum OR cesarean OR hellp syndrome [mh] OR ("hellp syndrome") OR Diabetes, Gestational [mh] OR Hypertension, Pregnancy-Induced [mh] OR Chorioamnionitis OR Puerperal) OR (Infant[MeSH] OR Infant\* OR infancy OR Newborn\* OR Baby\* OR Babies OR Neonat\* OR Preterm\* OR Prematur\* OR Postmatur\* OR Child[MeSH] OR Child\* OR kid OR kids OR Pediatrics[MeSH] OR Paediatric\* OR Paediatric\* OR Peadiatric\*) OR (Elderly [tiab] OR community-dwelling [tiab] OR geriatric [tiab] OR "mini-mental state" [tiab] OR alzheimer [tiab] OR alzheimer's [tiab] OR alzheimers [tiab] OR mmse [tiab] OR caregivers [tiab] OR falls [tiab] OR Adl [tiab] OR Frailty [tiab] OR Gds [tiab] OR Ageing [tiab] OR elders [tiab] OR Frail [tiab] OR Mci [tiab] OR Demented [tiab] OR Psychogeriatrics [tiab] OR "cognitive impairment" [tiab] OR "postmenopausal women" [tiab] OR Comorbidities [tiab] OR geriatric assessment [mh] OR Nursing homes [mh] OR frail elderly [mh] OR cognition disorders/diagnosis [mh] OR cognition disorders/epidemiology [mh] OR homes for the aged [mh] OR Alzheimer disease [mh] OR dementia [tiab]) OR (Hypertension [mh] OR Hypertension [tiab] OR hypertensive [tiab] OR (High Blood Pressures) OR (Diabetes Mellitus [mh] OR Diabetes [tiab] OR prediabetic [tiab]) OR (Kidney Diseases [mh] OR Renal Dialysis [mh]) OR hemodialysis OR dialysis OR ((Renal [tiab] OR kidney [tiab]) AND (Insufficiency [tiab] OR failure [tiab] OR disease)) OR (Arthritis [mh] OR Arthritis [tiab] OR Osteoarthritis [mh] OR Osteoarthritis) OR (Anticoagulants [mh] OR Anticoagulan\* [tiab]) OR (Water-Electrolyte Imbalance [mh] OR (WATER-ELECTROLYTE IMBALANCE [tiab])))

## Anexo B. PRISMA 2009, diagrama de flujo



Adaptada de: Moher D, Liberati A, et al, The PRISMA Group (2009) (182).

**Anexo C. Profesionales involucrados en la elaboración de la guía clínica**

Anabelle Alfaro, Arleta Añez, María Elena Calderón, Yadira Carrera, Nayda Cossio Alba, Orlando Cuellar, María García de Luna Orosco, Rosmery Gross, Gamaliel Gutiérrez, María Guadalupe Guzmán, Franklin Hernández, Ana Gabriela Herrera, Carlos la Fuente, Eric Martínez, José Guadalupe Martínez, David Fernando Ortiz, Daniel Pizarro, Ernesto Pleités, Arturo Quiñonez, Jhony Rada, Ludovic Reveiz, Frank Bernardo Reyes, Freddy Rivera, Doris Salgado, José Luis San Martín, Carlos Alberto Suárez, Fernando Terrazas, Osmin Tovar, Eliana Vega y Rivaldo Venancio.

## Anexo D. Buenas y malas prácticas clínicas

Buenas prácticas clínicas (recomendadas)		Malas prácticas clínicas (no recomendadas)	
1	Evaluar y dar seguimiento a los pacientes con dengue y orientar sobre la vigilancia cuidadosa de los signos de alarma y la forma de identificarlos.	Enviar a los pacientes con dengue al hogar sin controles de seguimiento y sin las indicaciones pertinentes.	
2	Administrar paracetamol al paciente con fiebre y dolor.	Administrar ácido acetil salicílico o antiinflamatorios no esteroideos.	
3	Medir el hematocrito antes y después de la administración de cada bolo de líquidos.	No reconocer cuando los niveles de hematocrito están relacionados con el tratamiento con líquidos.	
4	Evaluar clínicamente el estado hemodinámico del paciente antes y después de administrar cada bolo de líquidos.	No hacer el seguimiento de la respuesta de los pacientes al tratamiento con líquidos.	
5	Interpretar los niveles de hematocrito teniendo en cuenta la administración de líquidos y el seguimiento hemodinámico.	Interpretar los niveles de hematocrito independientemente de la condición clínica del paciente.	
6	Administrar líquidos intravenosos en caso de vómito persistente o ante la elevación rápida del hematocrito.	Administrar líquidos intravenosos a cualquier paciente con dengue.	
7	Usar soluciones isotónicas en casos de dengue grave o con signos de alarma.	Usar soluciones hipotónicas en casos de dengue grave o con signos de alarma.	
8	Administrar volúmenes de líquidos intravenosos suficientes para mantener una circulación efectiva durante el periodo de extravasación de plasma en casos de dengue grave.	Administrar excesiva o prolongadamente líquidos intravenosos a casos de dengue grave o con signos de alarma.	
9	Evitar dar inyecciones intramusculares a pacientes con dengue.	Aplicar inyecciones intramusculares a pacientes con dengue.	
10	Ajustar el tratamiento con líquidos intravenosos de acuerdo con la vigilancia de los signos vitales, la condición hemodinámica del paciente y la medición del hematocrito.	Mantener una velocidad fija de infusión de líquidos intravenosos y no modificarlos de acuerdo con los cambios que indica la vigilancia y los niveles de hematocrito durante la hospitalización, en los casos de pacientes con dengue grave.	
11	Controlar estrictamente la glucosa sanguínea (control glucémico).	No controlar la glucosa sanguínea y desatender los efectos hiperglucémico y de la diuresis osmótica que complican la hipovolemia.	
12	Detener o disminuir el tratamiento intravenoso cuando se produce la estabilización hemodinámica.	No modificar el tratamiento de líquidos intravenosos después de la estabilización hemodinámica o al finalizar la fase crítica.	

## Anexo E. Diagnósticos diferenciales del dengue

Afección	Diagnóstico diferencial
Afecciones que se parecen a las de la fase febril del dengue	
Enfermedad tipo influenza	Influenza, sarampión, chikungunya, mononucleosis infecciosa, seroconversión VIH
Enfermedades con erupción cutánea	Rubéola, sarampión, escarlatina, infección meningocócica, chikungunya, toxicodermia, rickettsiosis, ehrlichiosis, infección por Zika
Enfermedades diarreicas	Rotavirus, otras infecciones entéricas
Enfermedades con manifestaciones neurológicas	Meningoencefalitis, convulsiones febriles
Afecciones que se parecen a la fase crítica del dengue	
Infecciones	Gastroenteritis aguda, paludismo, leptospirosis, fiebre tifoidea, tífus, hepatitis viral, seroconversión aguda VIH, sepsis grave, choque séptico, infección por hantavirus, leishmaniasis visceral, fiebre amarilla
Fiebres hemorrágicas	Leptospirosis, fiebre hemorrágica brasileña, fiebre hemorrágica argentina, fiebre hemorrágica boliviana, mayaro, otras
Neoplasias malignas	Leucemias, linfomas y otras neoplasias
Otros cuadros clínicos	Abdomen agudo (apendicitis, colecistitis), cetoacidosis diabética, acidosis láctica, leucopenia y trombocitopenia con y sin sangrado, trastornos plaquetarios (púrpura), daño renal, dificultad respiratoria (respiración de Kussmaul), lupus eritematoso sistémico, anemias hemolíticas

## Anexo F. Diagnóstico diferencial de fiebre del dengue y la fiebre chikungunya\*

Características clínicas y de laboratorio	Dengue	Chikungunya
Fiebre (> 39 °C o 102 °F)	++	+++
Mialgia	++	+
Artralgia	+/-	+++
Cefalea	++**	++
Exantema	+	++
Prurito	++	+++
Sangrado	++	+/-
Choque	+	-
Leucopenia	+++	++
Neutropenia	+++	+
Linfopenia	++	+++
Hematocrito elevado	++	-
Trombocitopenia	+++	+
Proteína C reactiva	-	++
Eritrosedimentación (VSG)	-	++

\*Frecuencia media de los síntomas a partir de estudios donde las dos enfermedades se compararon directamente entre pacientes que solicitaron atención sanitaria. Cuadro modificado a partir de Staples et al. (+++) = 70-100% de los pacientes; (++) = 40-69%; (+) = 10-39%; (+/-) = <10%; - = 0%

\*\*Generalmente retroorbitaria.

Cuadro modificado de: Organización Panamericana de la Salud, Preparación y respuesta ante la eventual introducción del virus chikungunya en las Américas. Washington D.C. OPS, 2011. (183)

## Anexo G. Signos de alarma

Signos	
<b>Clínicos</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Dolor abdominal intenso y continuo o dolor a la palpación del abdomen</li> <li>- Vómitos persistentes (tres o más en una hora o cuatro en seis horas)</li> <li>- Acumulación de líquidos (ascitis, derrame pleural, pericárdico)</li> <li>- Sangrado activo de mucosas</li> <li>- Letargo/irritabilidad</li> <li>- Hipotensión postural (lipotimia)</li> <li>- Hepatomegalia &gt; 2 cm</li> </ul>
<b>Laboratorio</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Aumento progresivo del hematocrito</li> </ul>

## Anexo H. Estado hemodinámico: secuencia de cambios hemodinámicos

Parámetros	Circulación estable	Choque compensado	Choque con hipotensión
<b>Grado de conciencia</b>	Claro y lúcido	Claro y lúcido (el choque no se detecta si no se toca al paciente)	Cambio del estado mental - agitado, combativo
<b>Llenado capilar</b>	Normal ≤ 2 segundos	Prolongado (de 3 a 5 segundos).	Muy prolongado > 5 segundos, piel moteada
<b>Extremidades</b>	Tibias y rosadas	Frías	Muy frías y húmedas
<b>Volumen del pulso periférico</b>	Pulso normal	Pulso débil y filiforme	Pulso tenue o ausente
<b>Ritmo cardíaco</b>	Normal para la edad	Taquicardia	Taquicardia al inicio y bradicardia en el choque tardío
<b>Presión arterial</b>	Presión arterial normal para la edad	Presión arterial sistólica normal, pero presión diastólica en aumento	Hipotensión (véase nota al pie del cuadro.)
<b>Presión arterial media (adultos)</b>	Presión de pulso normal para la edad	Acortamiento de la presión de pulso (≤20 mmHg), hipotensión postural	Presión de pulso <10 mmHg Presión arterial inmedible  Disminuida
<b>Frecuencia respiratoria</b>	Normal para la edad	Taquipnea	Acidosis metabólica, polipnea o respiración de Kussmaul

**Definición de hipotensión:** presión arterial sistólica < 90 mmHg o presión arterial media < 70 mmHg en adultos o una disminución de la presión arterial sistólica > 40 mmHg o de menos de dos desviaciones estándar por debajo del intervalo normal para la edad. Presión de pulso ≤ 20 mmHg.

En los casos de adultos, es muy significativa la disminución de la presión arterial media asociada a taquicardia.

En los niños de hasta 10 años de edad, el quinto percentil para la presión arterial sistólica se puede determinar mediante la fórmula:  $70 + (\text{edad} \times 2)$  mmHg.

## Anexo I. Tabla de presión arterial media de mujer y hombres de 1 semana a 18 años de edad

Presión arterial de mujeres y hombres de 1 semana a 18 años de edad						
EDAD	Presión arterial sistólica/diastólica			Presión arterial media		
	Mínima	Media	Máxima	Mínima	Media	Máxima
<7 días	62,5 / 42,1	71,8 / 50,5	81,1 / 58,9	48,9	57,6	66,3
8-30 días	69,7 / 39,2	81,7 / 50,7	93,7 / 62,2	49,4	61,1	72,7
1-5 meses	79,8 / 38,9	92,0 / 49,5	104,2 / 60,1	52,5	63,7	74,8
6-11 meses	79,9 / 42,9	94,5 / 52,5	109,1 / 62,1	55,2	66,5	77,8
1 año	80,2 / 43,2	93,0 / 52,4	105,8 / 61,6	55,5	65,9	76,3
2 años	83,7 / 48,2	94,6 / 57,0	105,5 / 65,8	60,1	69,5	79,1
3 años	79,9 / 45,3	92,6 / 55,1	105,3 / 64,9	56,8	67,6	78,4
4 años	77,6 / 45,3	90,7 / 54,5	103,8 / 63,7	56,1	66,6	77,1
5 años	83,5 / 47,4	94,1 / 57,3	104,7 / 67,2	59,4	69,6	79,7
6 años	84,9 / 49,1	95,5 / 59,3	106,1 / 69,5	61,1	71,4	81,7
7 años	86,1 / 49,4	96,4 / 59,7	106,7 / 70,0	61,6	71,9	82,2
8 años	88,0 / 50,9	98,3 / 61,0	108,6 / 71,1	63,3	73,4	83,6
9 años	89,4 / 52,5	100,2 / 62,7	111,0 / 72,9	64,8	75,2	85,6
10 años	90,9 / 53,2	101,8 / 63,1	112,7 / 73,0	65,8	76,1	86,2
11 años	93,5 / 54,4	104,6 / 64,5	115,7 / 74,6	67,4	77,9	88,3
12 años	96,0 / 57,4	107,5 / 67,1	119,0 / 76,8	70,3	80,6	90,7
13 años	95,1 / 56,7	107,2 / 67,4	119,3 / 78,1	69,5	80,7	91,8
13 años	95,1 / 56,7	107,2 / 67,4	119,3 / 78,1	69,5	80,7	91,8
14 años	96,0 / 57,0	107,8 / 67,6	119,6 / 78,2	70,1	81,1	92,1
15 años	96,1 / 56,0	107,5 / 66,2	118,9 / 76,4	69,4	80,1	90,6
16 años	97,9 / 56,3	109,1 / 67,0	120,3 / 77,7	70,2	81,1	91,9
17 años	98,8 / 57,5	109,9 / 67,6	121,0 / 77,7	71,3	81,7	92,1
18 años	99,1 / 57,0	110,0 / 67,4	120,9 / 77,8	71,1	81,6	92,2

Presión arterial media = (presión diastólica) + (presión sistólica – presión diastólica) / 3    o    PAM = PD + (PP/3)  
 PAM = PD [(PS-PD)]/3    PAM = [(PS+[2PD])/3]

### Presión arterial de mujeres y hombres de 1 semana a 18 años de edad

EDAD	Presión arterial sistólica/diastólica			Presión arterial media		
	Mínima	Media	Máxima	Mínima	Media	Máxima
<7 días	63,1 / 42,2	72,5 / 51,1	82,3 / 60,0	49,2	58,3	67,4
8-30 días	79,9 / 39,1	82,0 / 50,3	93,1 / 61,5	52,7	60,9	72,1
1-5 meses	81,8 / 36,6	93,0 / 47,8	105,9 / 59,0	51,1	62,9	74,6
6-11 meses	80,6 / 43,3	95,4 / 53,3	110,2 / 63,2	55,8	67,3	78,9
1 año	81,4 / 44,0	93,6 / 53,0	105,8 / 62,0	56,5	66,5	76,6
2 años	84,2 / 47,9	95,0 / 56,5	105,8 / 65,1	60,1	69,3	78,7
3 años	80,8 / 44,9	93,5 / 54,3	106,2 / 63,7	56,9	67,4	77,9
4 años	78,7 / 44,5	90,8 / 53,9	102,9 / 63,3	55,9	66,2	76,5
5 años	83,4 / 47,7	94,3 / 57,4	105,2 / 67,1	59,6	69,7	79,8
6 años	86,1 / 48,5	96,2 / 58,5	106,3 / 68,5	61,1	71,1	81,1
7 años	87,4 / 50,5	97,8 / 60,7	108,2 / 70,9	62,8	73,1	83,3
8 años	88,7 / 51,6	98,7 / 61,6	108,7 / 71,6	64,1	74,1	84,1
9 años	90,6 / 52,6	100,7 / 62,6	110,1 / 72,6	65,3	75,3	85,1
10 años	91,4 / 54,1	101,9 / 63,6	112,4 / 73,1	66,5	76,4	86,2
11 años	92,4 / 53,6	103,2 / 63,4	114,0 / 73,2	66,5	76,7	86,8
12 años	95,0 / 55,8	105,8 / 65,6	116,6 / 75,4	68,9	79,1	88,9
13 años	95,2 / 54,7	107,8 / 65,5	120,4 / 76,3	68,2	79,6	91,1
13 años	95,2 / 54,7	107,8 / 65,5	120,4 / 76,3	68,2	79,6	91,1
14 años	97,2 / 55,3	110,1 / 66,2	123,0 / 77,1	69,3	80,8	92,4
15 años	100,5 / 55,2	113,0 / 66,2	125,5 / 77,2	70,3	81,8	93,3
16 años	102,4 / 56,3	114,7 / 67,4	127,0 / 78,5	71,7	83,2	94,7
17 años	105,4 / 59,8	117,6 / 70,2	129,8 / 80,6	75,1	86,1	97,1
18 años	106,3 / 61,8	118,7 / 71,9	131,1 / 82,0	76,6	87,5	98,4

Nota: se programa el intervalo de tiempo en que se toma la presión arterial media de acuerdo con las condiciones del paciente, de 15 minutos para los casos graves a 4 horas para los estables. Cuando la presión arterial media baja más que el valor mínimo, se debe iniciar la infusión de cristaloides, según el protocolo. Cuando la presión arterial media tiende a elevarse por encima de la máxima normal, hay que suspender la infusión de líquidos para evitar la sobrecarga de volumen.

## Anexo J. Anexo J. Escala de Glasgow

Escala de Glasgow					
Apertura ocular		Respuesta verbal		Respuesta motora	
Puntos		Puntos		Puntos	
Espontánea	4	Orientado correctamente	5	Obedece órdenes correctamente	6
A la orden	3	Paciente confuso	4	Localiza estímulos dolorosos	5
Ante un estímulo doloroso	2	Lenguaje inapropiado	3	Evita estímulos dolorosos	4
Ausencia de apertura ocular	1	Lenguaje incomprensible	2	Respuesta con flexión anormal de los miembros	3
		Carencia de actividad verbal	1	Respuesta con extensión anormal de los miembros	2
				Ausencia de respuesta motora	1

## Anexo K. Escala de coma de Blantyre (para niños)

Escala de coma de Blantyre		
Respuesta	Hallazgos	Puntos
<b>Mejor respuesta motora</b>	Localiza el estímulo doloroso	2
	Retira la extremidad frente a un estímulo doloroso	1
	No responde o la respuesta es inapropiada	0
<b>Mejor respuesta verbal</b>	No llora frente al dolor o respuesta verbal (si ha adquirido lenguaje)	2
	Llanto anormal frente al dolor	1
	Ausencia de respuesta motora	0
<b>Movimiento ocular</b>	Mira o sigue con los ojos	1
	No mira, ni sigue	0

## Anexo L. Criterios de hospitalización y observación

<b>Criterios de hospitalización/internación en las salas de dengue</b>	
Presencia de signos de alarma	Cualquiera de los signos de alarma (anexo G)
Signos y síntomas relacionados con la extravasación de plasma o choque	Pulso débil Taquicardia Acortamiento de la presión de pulso Deshidratación, mala tolerancia a vía oral. Mareos o hipotensión postural (lipotimia) Sudoración profusa, síncope, postración durante el descenso de la fiebre Hipotensión arterial o extremidades frías Derrame pleural o ascitis o ambas
Hemorragia	Sangrado espontáneo, independientemente del recuento de plaquetas
Disfunción orgánica	Renal, hepática, neurológica o cardíaca Hepatomegalia dolorosa, aun sin choque Dolor torácico o dificultad respiratoria, cianosis
Hallazgos de laboratorio y métodos auxiliares de diagnóstico	Elevación del hematocrito al menos en dos muestras consecutivas (hemoconcentración) Derrame pleural, ascitis, derrame pericárdico o engrosamiento sintomático de la pared de la vesícula biliar
Condición o afección concomitante	Embarazo complicado Infección asociada
<b>Criterios de internación exclusivamente en las salas de dengue<sup>15</sup></b>	
Condición asociada	Embarazo no complicado Enfermedades como diabetes, hipertensión, úlcera péptica, anemias hemolíticas o de otro tipo, estables Neumopatía (asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, otras) Obesidad o sobrepeso Menor de un año o edad avanzada
Circunstancias sociales	Vivir solo Vivir lejos de la unidad de salud Sin medios adecuados de transporte

<sup>15</sup> Las autoridades de cada país definen el lugar de ingreso o la forma de seguimiento que asegure atención diferenciada, de acuerdo a la estructura de su sistema de salud

### Anexo M. Criterios de alta (Todas las condiciones siguientes deben estar presentes)

Criterios	
<b>Clínicos</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ausencia de fiebre por 48 horas sin administración de antipiréticos</li> <li>- Mejoría del estado clínico (bienestar general, buen apetito, estado hemodinámico normal, diuresis normal o aumentada, sin dificultad respiratoria y sin evidencia de sangrado)</li> </ul>
<b>Laboratorio</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Tendencia ascendente del recuento de plaquetas</li> <li>- Hematocrito estable, sin líquidos intravenosos</li> </ul>

### Anexo N. Ficha para la evaluación de pacientes con dengue atendidos en el hogar e informe de los hallazgos en los controles médicos subsiguientes

Fecha, hora en que aparece cada síntoma (dd/mm/aaaa. hh)	Día						
	1	2	3	4	5	6	≥7
Sangrado							
Vómitos							
Dolor abdominal							
Somnolencia o desmayo							
Hematocrito							
Plaquetas							
Leucocitos							
Diuresis/hora de última micción							
Descenso de la fiebre							
Volumen ingerido							
Estado hemodinámico							
Temperatura							
Pulso (normal, débil o fuerte)							
Tensión arterial							
Frecuencia respiratoria							
Frecuencia cardíaca							

## Anexo O. Elección de líquidos intravenosos para la reanimación

Con base en tres estudios controlados de asignación aleatoria que comparan los diferentes tipos de esquemas de reanimación con líquidos en el choque por dengue en niños, no hay ventaja clara del uso de coloides en relación con el de cristaloides en lo que se refiere al resultado final. Por lo tanto, las soluciones cristaloides (solución salina al 0,9% o lactato de Ringer) son de elección para la reanimación de un enfermo con dengue.

Sin embargo, los coloides pueden ser la opción preferida si la tensión arterial tiene que ser restaurada urgentemente, es decir, cuando la presión del pulso es menos de 10 mmHg. Se ha demostrado que los coloides son mejores que los cristaloides para recuperar el índice cardíaco y reducir el hematocrito más rápidamente en los pacientes con choque intratable (121, 122, 125).

Un líquido fisiológico ideal es uno que se parezca a los de los compartimientos intracelular y extracelular. Sin embargo, los líquidos disponibles tienen sus propias limitaciones cuando se usan en grandes volúmenes. Por consiguiente, es necesario conocer las desventajas de esas soluciones para evitar las complicaciones respectivas.

### Soluciones cristaloides

*Solución salina al 0,9%.* La solución salina al 0,9% (solución salina normal) tiene una osmolaridad de 308 mOsm/L y contiene niveles de sodio y cloro elevados (154 mmol/L, cada uno).

El cloro del plasma normal va de 95 a 105 mmol/L. La solución salina al 0,9% es una opción conveniente para iniciar la reanimación. Sin embargo, cuando se administran grandes volúmenes, puede llevar a la acidosis hiperclorémica, que podría agravar o confundirse con la acidosis láctica del choque prolongado. El control de los niveles de cloro y lactato ayuda a dilucidar el problema.

Cuando el nivel de cloruro del suero excede el intervalo normal, es aconsejable cambiar a otras opciones, como el lactato de Ringer.

*Lactato/acetato de Ringer.* Este tiene menos sodio (131 mmol/L) y cloruro (115 mmol/L) y una osmolaridad de 273 mOsm/L, por lo que no es conveniente para reanimar a los pacientes con hiponatremia grave. Sin embargo, es bueno para completar el tratamiento después de haber administrado la solución salina al 0,9% y el nivel de cloruro del suero ha excedido el normal. Muchos especialistas recomiendan la solución de lactato/acetato de Ringer para el tratamiento del choque hipovolémico.

### Soluciones coloides

Los coloides son soluciones basadas en gelatina, dextrano o almidones. La razón para no administrar coloides o hacerlo solo excepcionalmente a pacientes con dengue es que cualquiera que sea la solución coloide, se va a filtrar al

espacio extravascular y aumentar la presión oncótica en ese espacio, lo cual puede perpetuar el choque y hacerlo irreversible. Otra de las preocupaciones más grandes con respecto a su uso es la alteración que producen en la coagulación. Los dextranos poseen una actividad antitrombótica al actuar sobre la hemostasia primaria (disminuyen la agregación plaquetaria) y sobre los factores de coagulación (facilitan la lisis del trombo). Esos efectos aparecen de cuatro a seis horas después de su administración y perduran por unas 24 horas. De todos los coloides, la gelatina tiene el menor efecto en la coagulación, pero el riesgo más alto de generar reacciones alérgicas. Las reacciones alérgicas, como fiebre y escalofríos, también se han observado con dextrano 70. El dextrano 40 puede causar una lesión renal osmótica en los pacientes con hipovolemia.

### Anexo P. Cálculo de líquidos intravenosos de mantenimiento.

<b>Volumen</b>	<p>El volumen normal de líquidos de mantenimiento por hora se puede calcular con base en la fórmula siguiente * (equivalente a la fórmula de Holliday &amp; Segar):</p> <p>4 ml/kg por hora para los primeros 10 kg de peso corporal 2 ml/kg por hora para los siguientes 10 kg de peso corporal 1 ml/kg por hora por cada kilogramo de peso corporal adicional</p> <p>* Para los pacientes con sobrepeso u obesos, calcule el mantenimiento normal de líquidos de acuerdo con el peso corporal ideal (Adaptado de OMS, 1997) (49).</p>
<b>Peso</b>	<p>El peso ideal para los adultos con sobrepeso u obeso se puede estimar con base en la fórmula siguiente: mujer: <math>45,5 \text{ kg} + 0,91 (\text{altura} - 152,4 \text{ cm})</math>; hombre: <math>50,0 \text{ kg} + 0,91 (\text{altura} - 152,4 \text{ cm})</math> (184).</p>

### Anexo Q. Estimación de las necesidades de líquidos

Las necesidades de líquidos incluyen tanto las basales como las adicionales debidas a:

- diarrea, vómito, fístula
- sudoración
- fiebre: las necesidades aumentan un 13% por cada grado Celsius
- deshidratación

Existen varios métodos para calcular las necesidades basales de líquidos:

Adultos

- 1.500 ml/m<sup>2</sup>
- 1.500 ml por los primeros 20 kg + 20 ml por c/kg adicional
- 30-35 ml/kg (18 a 65 años de edad), 25 ml/kg (> 65 años de edad)
- 1 ml/kcal

## Niños

Peso corporal (kg)	Necesidades basales de líquidos por día
1-10	100-150 ml/kg según la edad
11-20	1.000 ml + 50 ml por cada kg por encima de 10 kg
>20	1.500 ml + 20 ml por cada kg por encima de 20 kg

Cuadro adaptado de: Food and Nutrition Board (185) and Zeman FJ (186).

### Anexo R. Esquema de mantenimiento de líquidos por hora, para pacientes obesos o con sobrepeso

Peso corporal ideal estimado (kg)	Líquido normal de mantenimiento (ml por hora) basado en la fórmula de Holliday-Segar	Esquema de líquidos basado en 2-3 ml/kg por hora (ml por hora)	Esquema de líquidos basado en 1,5-2 ml/kg por hora (ml por hora)
5	10	10-15	
10	20	20-30	
15	30	30-45	
20	60	40-60	
25	65	50-75	
30	70	60-90	
35	75	70-105	
40	80	80-120	
50	90	100-150	
60	100		90-120
70	110		105-140
80	120		120-150

### Anexo S. Peso corporal ideal estimado para pacientes obesos o con sobrepeso

Altura (cm)	Peso corporal ideal (kg) estimado para hombres adultos	Peso corporal ideal (kg) estimado para mujeres adultas
150	50	45.5
160	57	52
170	66	61.5
180	75	70

### Anexo T. Clasificación de riesgo para sangrar por trombocitopenia

Riesgo	
Normal	150 – 450 x 10 <sup>3</sup> $\mu$ L
Leve	149 – 101 x 10 <sup>3</sup> $\mu$ L
Moderada	100 – 50 x 10 <sup>3</sup> $\mu$ L
Grave	49 – 11 x 10 <sup>3</sup> $\mu$ L
Muy grave	$\leq$ 10 x 10 <sup>3</sup> $\mu$ L

### Anexo U. Tabla de medicamentos inotrópicos y vasoactivos

Medicamento	Dosis ( $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ )	Observaciones
Adrenalina	0,01 – 3,0 ( $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ )	Efecto beta predominantemente hasta 0,3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ; efecto alfa creciente con dosis mayores de 0,5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ . Excelente opción en estado post paro cardiorrespiratorio y en pacientes que no responden a dopamina. Su utilización requiere monitorización EKG y hemodinámica muy cercana.
Amrinona	5,0 – 20 ( $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ )	Inotrópico y vasodilatador. Requiere dosis de impregnación (3 mg/kg, en carga rápida, vigilando presión arterial). Puede causar disfunción plaquetaria
Dobutamina	5,0 – 20 ( $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ )	Efecto inotrópico beta, virtualmente puro. Pueden requerirse dosis superiores a 20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ .
Dopamina	0,5 – 5,0 ( $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ) 5,0 – 10,0 > 10 ( $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ )	Efecto delta: vasodilatación renal, esplácnica y cerebral (en ausencia de autorregulación eficaz). Predomina efecto inotrópico (beta 1). Predomina efecto vasopresor (alfa 1). De primera elección en la mayoría de casos de choque séptico. Los límites de las dosis que se señalan son aproximaciones. Puede haber variaciones individuales en la respuesta cardiovascular de los pacientes, especialmente neonatos.
Fenilefrina	0,2 – 40 ( $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ )	Vasoconstrictor (alfa 1) con pocos o sin efectos directos en el corazón. Buena combinación con inotrópicos beta 1.
Isoproterenol	0,05 – 1,0	Efecto beta inespecífico (beta 1 y beta 2). Produce taquicardia refleja y vasodilatación. Favorece la hipotensión arterial. Sin aplicación directa en el manejo del choque.
Nitroprusiato	1,0 - 10	Vasodilatador que puede llegar a utilizarse en el choque séptico como coadyuvante en el tratamiento de la falla de bomba asociada con resistencias vasculares aumentadas (reduce la postcarga). A menudo requiere cargas de volumen simultáneas. Su uso prolongado (>72 horas) puede vincularse con toxicidad. Durante el choque, solo puede utilizarse bajo monitorización hemodinámica invasiva cercana. (Caféter Swan Ganz.)
Noradrenalina	0,05 – 5,0	Causa vasoconstricción e incremento del gasto cardiaco (agonista alfa y beta). Es útil en algunos casos de ineficacia de la dopamina y la adrenalina han sido ineficaces. Buena combinación con dobutamina (beta 1).







Organización  
Panamericana  
de la Salud



Organización  
Mundial de la Salud  
ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD

525 23rd Street N.W.  
Washington, D.C. 20037

[www.paho.org](http://www.paho.org)

