

DENGUE EN NIÑOS

EDWIN PARDO DÍAZ, M.D.¹, JAIRO ALARCÓN, M.D.²

RESUMEN

El dengue es la enfermedad viral transmitida por vectores de mayor impacto a nivel mundial. La presentación clínica más común de la infección por virus dengue (VD) es el síndrome febril. A pesar que la infección por VD afecta a todos los grupos etáreos a nivel mundial, el principal problema a nivel sanitario está en la población pediátrica. El abordaje del paciente con diagnóstico probable de dengue en el servicio de urgencias, tiene como objetivos identificar la fase clínica de la enfermedad, los signos de alarma y la severidad de la enfermedad. Establecidas las estrategias aquí señaladas, la mortalidad en general para la enfermedad es cercana al 1%. En los casos de dengue severo con choque, la mortalidad se dispara hasta el 30%. Las medidas de prevención se centran sobre el control del vector dado que hasta el momento no hay una vacuna licenciada efectiva.

Palabras claves: Dengue, Diagnóstico, Clínica, Laboratorio, Tratamiento, Pronóstico, Niños

INTRODUCCIÓN

El Dengue es la enfermedad viral transmitida por vectores de mayor impacto a nivel mundial. Presenta un comportamiento endémico-epidémico en las zonas tropicales y subtropicales de los tres grandes continentes: Asia, África y América¹. En estos, cerca de 2.500 millones de personas están a riesgo de infectarse, siendo la mayor parte de los casos asintomáticos². Los enfermos anualmente reportados llegan a ser entre 50 a 100 millones, falleciendo cerca de 22.000 personas³. Y aunque la situación más crítica la presenta el sudeste asiático, en las últimas dos décadas el número de casos y la severidad de la enfermedad ha aumentado en las Américas⁴.

¹ Estudiante de postgrado en Pediatría. Universidad del Valle. Cali, Colombia

² Pediatra Intensivista. Magister en Epidemiología, Profesor. Universidad del Valle. Cali, Colombia

Recibido para publicación: julio 15, 2012

Aceptado para publicación: diciembre 15, 2012

SUMMARY

Dengue is a vector-borne viral disease of greater global impact. The most common clinical presentation of infection with dengue virus (DV) is the febrile syndrome. Although DV infection affects all age groups worldwide, the main problem is health level in the pediatric population. The approach to the patient with suspected dengue in the emergency department, aims to identify the clinical phase of the disease, warning signs and disease severity. Established strategies outlined here, the overall mortality for the disease is about 1%. In cases of severe dengue with shock, mortality soars to 30%. Preventive measures are focused on vector control because so far there is no effective licensed vaccine.

Key words: Dengue, Diagnostics, Clinical laboratory, Treatment, Prognosis, Children

EPIDEMIOLOGÍA

Para el año 2001, en nuestra región, los casos reportados fueron 652.212, ya para el 2008, los casos se incrementaron a 908.926, siendo el 80,1% aportado por Brasil⁵. Colombia no es ajena a esta situación. El vector principal de la enfermedad, *Aedes aegypti*, a pesar de los esfuerzos por su erradicación en los años 60s⁴, está presente en todo el territorio nacional con una altitud inferior a los 2.200m sobre el nivel del mar^{6,7}. Adicionalmente, *Ae. albopictus* o mosquito tigre (otro vector) ha sido detectado en dos regiones del país⁸⁻¹⁰. Los cuatro serotipos del virus dengue cocirculan simultáneamente⁵, presentando un ciclo epidémico cada dos a tres años¹¹, impactando en el aumento tanto en morbilidad como en mortalidad. Es así que, mientras que para los años 90s se registraban 5.2 casos por 100.000 habitantes, en los últimos 5 años la tasa se incrementó a 18.1 casos por 100.00 habitantes¹². De manera desafortunada, Colombia registra 241 muertes notificadas en los primeros ocho meses de 2010, casi los mismos casos reportados en todo el periodo 2001 a 2007¹³.

ENFERMEDAD POR DENGUE

La presentación clínica más común de la infección por Virus Dengue (VD) es un síndrome febril de 2 a 7 días de duración que puede acompañarse de cefalea, mialgias, artralgias, brote maculopapular con o sin sangrados, denominada Fiebre por Dengue. En menor proporción, pero con una mayor mortalidad, el aumento de la permeabilidad capilar, la trombocitopenia, presencia de sangrados graves, sumados al cuadro febril antes mencionado, configuran la forma severa de la enfermedad, la Fiebre Hemorrágica por Dengue¹⁴. Recientemente, la Organización Mundial de la Salud (OMS), en la edición actualizada de “*Dengue Guidelines for Diagnosis, Treatment, Prevention and Control*” promueve una nueva clasificación simplificada de la enfermedad, teniendo solo 2 grandes formas de presentación clínica, dengue (con y sin signos de alarma) y dengue severo¹¹. Gran parte de los signos y síntomas mencionados, también son observados, en forma variable, en infecciones como leptospirosis, fiebre tifoidea, malaria, influenza y rubéola entre otras¹⁵⁻¹⁷. Por tanto, una adecuada presunción clínica no basta y debe acompañarse de la confirmación mediante pruebas de laboratorio. Además, de un diagnóstico acertado, se sustenta un adecuado tratamiento y el reporte de los casos a los entes de control en salud pública, necesario para la toma de medidas tendientes al control de posibles brotes o epidemias.

El hemograma es una herramienta muy útil en el servicio de urgencias. Hallazgos como leucopenia, trombocitopenia, linfopenia y presencia de linfocitos atípicos son encontrados entre un 65 a 69% de los casos, relacionados con el curso de la enfermedad y la severidad¹⁸. Actualmente se dispone de diferentes metodologías diagnósticas. La detección de anticuerpos de tipo IgM específicos para dengue en los primeros cuatro días de la enfermedad solo alcanza una sensibilidad de 29,9% y aunque la especificidad sea tan alta como 99,1%, debe acompañarse de una segunda muestra durante la fase de recuperación, lo que hace que el caso se confirme tardíamente¹⁹. También, en el periodo agudo de la enfermedad, es posible detectar el virus infeccioso por cultivo en células de mosquito C636 o la amplificación de fragmentos genómicos del virus por RT-PCR. En el primer caso, el aislamiento viral de pacientes con síndrome febril alcanza solo un 26,4% de sensibilidad y el reporte solo puede ser obtenido luego de 10 a 15 días post-inoculación. La detección del RNA

viral es bastante probable en los cuatro días, pero poco costo-eficiente en el caso de síndromes febriles indiferenciados y de difícil disponibilidad en cualquier lugar del país²⁰. Otras metodologías diseñadas para la confirmación de los casos tempranamente, se basan en la detección de antígenos del virus dengue. La proteína no estructural 1 (NS1) se expresa en las células infectadas a nivel de las membranas celulares y es secretada al intersticio en forma importante, convirtiéndose en un marcador sérico de la infección en los primeros cuatro días de la enfermedad²¹. Técnicas por ELISA (PanBio Early ELISA, PanBio Diagnostics®) o Tira inmunoreactivas (NS1 Ag Strip, Biorad Laboratories®) tienen sensibilidades del 72 al 90%, afectándose por tomarse por fuera del periodo agudo o la presencia de anticuerpos en los casos de infecciones secundarias^{22,23}. Frente al tratamiento específico, no hay una medida de tipo antiviral efectiva y el soporte hidroelectrolítico junto con la evaluación médica permanente son el pilar del manejo²⁴.

DENGUE EN NIÑOS

A pesar que la infección por VD afecta a todos los grupos etáreos a nivel mundial, el principal problema a nivel sanitario está en la población pediátrica. El dengue es una de las diez causas de hospitalización más frecuentes en los servicios de urgencias de pediatría, y casi un cuarto de los consultantes tienen enfermedad severa^{25,26}. El mayor impacto se observa en los lactantes (de siete meses en promedio) y niños de 5 a 9 años^{25,27}. En los primeros, se asocia a infección primaria con antecedente materno de infección por VD reciente y a la transferencia de anticuerpos IgG transplacentaria. Y en los más grandes, a una infección previa que indujo inmunidad heteróloga no protectora. Estas dos condiciones se han vinculado al fenómeno inmunológico de potenciación de la infección asociada a anticuerpos.

Cualquiera de los cuatro serotipos de éste flavivirus, tanto en niños y adultos, puede causar desde infección asintomática, dengue (con o sin signos de alarma) o dengue severo (figura 1). Esta nueva clasificación simplificada de la OMS se propuso luego de constantes críticas a la anterior versión, por las dificultades en clasificar los pacientes severos sin fuga capilar y manifestaciones en hígado, riñón, sistema nervioso central y sangrado severo²⁸. Además, muy pocos pacientes con fuga capilar podían ser clasificados como

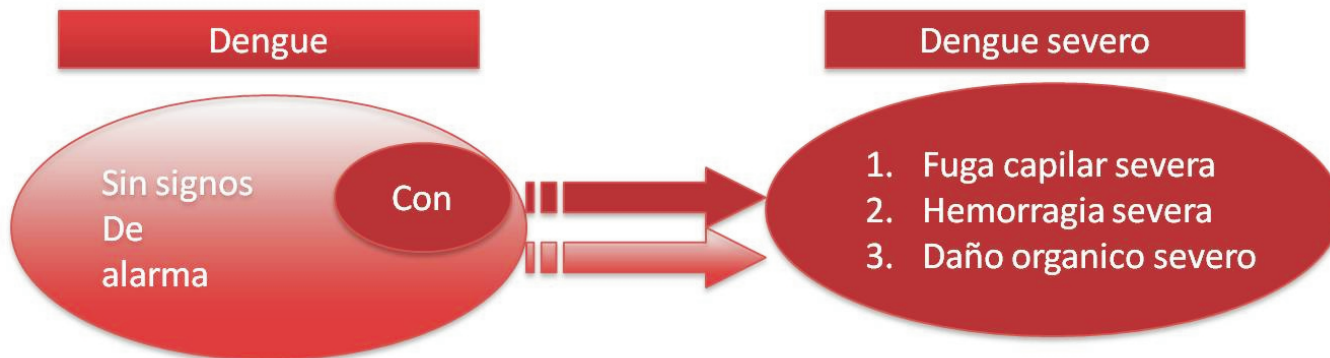


Figura 1 . Clasificación de la OMS para la enfermedad por Dengue⁹

fiebre hemorrágica por dengue al no evidenciarse todos los cuatro criterios propuestos por la OMS (trombocitopenia, hemoconcentración, manifestación hemorrágica, síndrome febril compatible)^{29,30}.

Las definiciones para caso probable, confirmado por laboratorio, signos de alarma y dengue severo no tienen distinción entre las poblaciones pediátricas y adultas (Tabla 1–3); al igual que las fases de la enfermedad: febril, crítica y de recuperación (figura 2)¹².

Después del período de incubación (de 3 a 14 días), la enfermedad comienza abruptamente y es seguida por las tres fases mencionadas. En la fase febril, el paciente presenta fiebre alta de 2 a 7 días, asociada a malestar general, cefalea de predominio retro-ocular, exantema, anorexia, náuseas, vómito, mialgias y artralgias generalizadas. En esta fase, es difícil distinguir clínicamente entre dengue y otras enfermedades infecciosas, la presencia de fragilidad microvascular, manifiesta por un resultado positivo a la prueba de torniquete, el dolor retro-ocular, la ausencia de tos en el caso de los niños y de dolor faríngeo en adultos, aumenta

la probabilidad de que se trate de dengue^{11,31}. Puede encontrarse también, ligera hepatomegalia y manifestaciones hemorrágicas leves como petequias y/o sangrado en mucosa oral o nasal. En el hemograma, neutropenia, leucopenia progresiva y la linfocitosis atípica son frecuentes en la fase febril³², también, algunos autores sugieren que el compromiso hepático medido como elevación de AST y ALT pueden indicar infección por dengue³³.

Fase crítica. Su inicio está determinado por la desaparición de la fiebre, asociado a profundización de la leucopenia y la trombocitopenia. El cese de la fiebre precede a la manifestación más específica y que constituye el principal riesgo para la vida: la fuga plasmática. El aumento de la permeabilidad capilar, asociado al fenómeno inmunopatológico, lleva a fuga plasmática y aumento proporcional en el hematocrito. La pérdida de plasma inicia en la fase febril, desarrollándose rápidamente durante un período de horas, con una duración promedio de 24-48 horas. El grado de la fuga plasmática es muy variable entre los casos y su severidad está relacionada con la progresión a formas severas de la enfermedad. Las proteínas plasmáticas fugadas principalmente son pequeñas y en el caso de la albúmina, su carga negativa no es elemento de protección para la filtración a través del endotelio³⁴. Aunque las manifestaciones hemorrágicas generalmente son leves, el choque no corregido, la acidosis metabólica junto con la trombocitopenia pueden llevar a coagulación intravascular diseminada, que a su vez, puede terminar en hemorragia masiva, empeorando el choque y perpetuar el sangrado con un altísimo riesgo de fallecer^{14,35}. Al respecto, Wills et al., encontraron que el aumento en el tiempo parcial de tromboplastina y reducción del fibrinógeno no se asociaban con riesgo de sangrado pero si con la

Tabla 1

Definición de caso como dengue probable

Dengue probable
Vivir o viajar a área endémica, fiebre y 2 de los siguientes criterios:
Nausea, vomito
Exantema
Dolores
Prueba torniquete positiva
Leucopenia
Cualquier signo de alarma

Tabla 2

Definición de dengue con signos de alarma

Dengue con signos de alarma
Dolor Abdominal intenso y continuo
Vomito persistente
Edema
Sangrado de mucosas
Letargia, somnolencia
Hepatomegalia (>2cm)
Disminución de la diuresis.
disminución repentina de la temperatura/hipotermia
Incremento en el hematocrito con rápido descenso de plaquetas

severidad de la fuga capilar, siendo muy poco probable que la coagulación intravascular diseminada primaria explicase la coagulopatía observada en los pacientes con dengue³⁶.

Fuga capilar. Se traduce clínicamente, además de choque, como serositis (derrame pleural y ascitis principalmente), repercutiendo, dependiendo de la acumulación de líquido y del manejo establecido, en dolor pleurítico y/o dificultad respiratoria. La extravasación de plasma se puede monitorizar a través del aumento progresivo de hematocrito, de los hallazgos ecográficos como el engrosamiento de la pared de la vesícula biliar con un patrón reticular³⁷ o la ascitis y el derrame pleural evidenciado en la radiografía de tórax¹¹. La evaluación de estos marcadores durante la fase febril puede guiar la selección adecuada de los pacientes a riesgo, como forma temprana de detección de la fuga capilar, aun antes, que aparezcan los signos clínicos. Es importante un hematocrito temprano que pueda ser tomado como basal para evidenciar con él, la hemoconcentración.

Fase de recuperación. En esta última fase, se observa la reabsorción gradual del plasma filtrado al compartimiento intravascular en las siguientes 48-72 horas. El paciente puede manifestar una mejoría dramática con sensación general de bienestar, aumento del apetito y de la diuresis, mas estabilidad hemodinámica. Prurito y bradicardia asintomática puede ser observados^{11,14}. El hematocrito decae dado la reabsorción de líquido, hay aumento de los leucocitos y de las plaquetas. Una vez el paciente esté en ésta fase, los

líquidos endovenosos deben ser retirados para evitar la sobrecarga hídrica, complicación importante y causa de muerte en los pacientes con dengue.

El espectro de las manifestaciones clínicas es más amplio para la población pediátrica, con tendencia a mayor severidad y menor frecuencia de sangrados internos severos^{38,39}. Se presentan convulsiones, disfunción hepática, mayor trombocitopenia, exantema y edema de miembros inferiores²⁷.

Los neonatos rara vez están comprometidos y la enfermedad en ellos corresponde a casos de transmisión vertical⁴⁰. El riesgo materno y fetal se estima como bajo para la enfermedad severa, siendo la presentación clínica neonatal, cuadros febriles de baja intensidad, trombocitopenia y hepatomegalia⁴¹, pero algunos autores plantean que en áreas endémicas la

Tabla 3

Definición de caso como dengue severo

Dengue Severo
Fuga capilar severa:
Choque (SSD)
Acumulación de líquidos con dificultad respiratoria
Hemorragia severa según criterio clínico.
Compromiso órgano blanco
Hígado: AST o ALT > 1000
SNC: Compromiso de la conciencia
Corazón y otros órganos

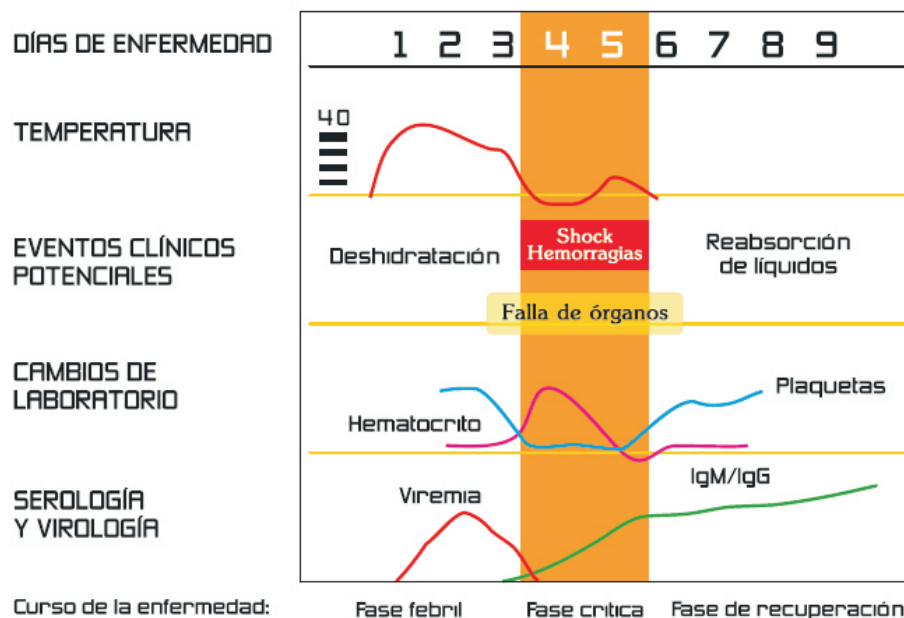


Figura 2. Evolución de la enfermedad febril por dengue¹⁰

transmisión vertical puede ser causa de pérdidas fetales, bajo peso al nacer, parto prematuro, síndrome de dificultad respiratoria e incluso muerte neonatal^{42,43}, haciéndose necesario que el clínico sospeche enfermedad por dengue y solicite la confirmación por laboratorio de los casos, en especial si la infección es cercana al término. Estudios de amniocentesis a gestantes tempranas con dengue no evidenciaron alteraciones cromosómicas o en marcadores como la alfa-fetoproteína⁴⁰. Phongsamart et al, realizaron seguimiento a un año, a tres casos de transmisión vertical cerca al término, teniendo como resultado compromiso neonatal leve en dos de los casos y en el tercero no hubo enfermedad, al terminar el seguimiento no se detectaron secuelas en los lactantes⁴⁴. En general, se cree que la enfermedad por dengue no es más severa en las gestantes y que los casos neonatales tienen un pronóstico favorable. Es muy probable, que la falta de presunción diagnóstica perinatal impacte en esta aseveración, por lo que estudios en regiones como la nuestra de alta prevalencia para dengue, se hacen necesarios.

DENGUE SEVERO

El primer caso reportado de dengue hemorrágico en niños fue en 1970 por Halstead, reconocido investigador en el área, a quien gracias a sus observaciones se debe la asociación con infecciones secundarias y la

identificación de los lactantes y escolares, como los grupos a riesgo para desarrollar dengue severo^{40,45}. La enfermedad grave está relacionada además a factores como la cocirculación endémica de los cuatro serotipos virales, el serotipo/genotipo viral infectante, el HLA del individuo y su estado nutricional. El antecedente de infección previa, se ha relacionado fuertemente con el dengue severo, siendo 40 veces más frecuente que en las infecciones primarias. La presencia de anticuerpos de reactividad cruzada, generados por el estímulo de la infección previa y que no tienen actividad neutralizante contra el nuevo serotipo infectante, pero que a través de los receptores Fc, permiten que el complejo virus-Ig, sea captado por monocitos/macrófagos, facilitando la infección de estos (Potenciación de la infección dependiente de anticuerpos). Se postula que como efecto final se inducirían mayores cargas infectivas y posibles alteraciones de la función inmunológicas de las células infectadas⁴⁶. El fenómeno inmunológico no se explica con solo esta teoría, cada vez más la respuesta celular a dengue se relaciona con la enfermedad severa. La estimulación por parte de células presentadoras de antígeno infectadas a linfocitos T que responden a antígenos de dengue, también de reactividad cruzada y que se diferenciaron en la infección previa a células de memoria central, genera una sobre estimulación del sistema inmune, activando secreción de citocinas inflamatorias que llevan al aumento de la permeabilidad vascular y a fuga

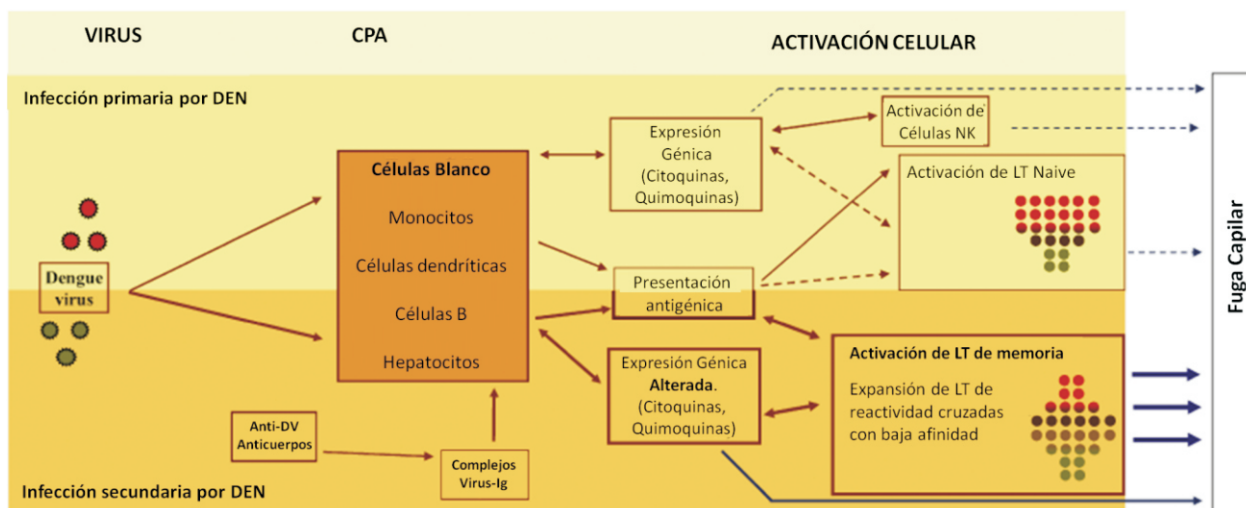


Figura 3. Modelo de inmunopatogénesis de la fuga capilar en el dengue hemorrágico (severo).

capilar, inductoras de la serositis y del choque vascular (figura 3)^{47,48}.

La infección primaria con DEN induce la expresión génica de citocinas/quimiocinas por células presentadoras de antígeno y la presentación de antígeno que activa los linfocitos T (LT) naive. En una infección primaria con un serotipo DEN (color rojo), los LT naive con gran afinidad por ese virus (también de color rojo) se activan, lo que resulta en la lisis eficiente de las células infectadas, secreción de citocinas y la transición definitiva de algunas de estas células hacia un perfil de linfocito de memoria. Cuando este individuo se expone a un segundo serotipo heterólogo de DEN (de color verde), anticuerpos preexistentes no neutralizantes de la infección primaria, pueden potenciar la infección en células presentadoras de antígeno, lo que lleva a un perfil de expresión genética alterada. Los LT de reacción cruzada (de color marrón), de mayor avidez a la infección anterior, son activados preferentemente, mientras que los linfocitos específicos al actual serotipo infectante (color verde) son eliminados debido al mecanismo de muerte celular por sobreactivación. Los LT de baja avidez de las células son incapaces de depurar de manera eficiente la infección y causan una cascada de activación inmune que finalmente resulta en fuga capilar⁴⁸.

De otro lado, se ha sugerido una relación entre los serotipos causantes de la segunda infección y la posibilidad de desarrollar enfermedad severa. Fried et al., en un seguimiento efectuado en tres periodos

epidémicos en Tailandia, encontró que no hubo diferencias significativas entre las tasas de dengue hemorrágico y el serotipo infectante. Sin embargo, la infección por DEN-2 mostró un riesgo mayor para dengue hemorrágico grado I en comparación con DEN-1 (OR 2.9 95% CI 1.1, 8.0) y en los casos de infección secundaria, donde el serotipo era DEN-2 y DEN-3 el riesgo de padecer dengue hemorrágico era el doble comparado con los casos donde la infección fue por DEN-4 ($p = 0.05$). El autor concluye que la asociación entre enfermedad grave está relacionada con infección secundaria como en otros estudios⁴⁹, pero que las diferencias en la severidad entre los años del estudio sugieren que otros factores además del serotipo desempeñan un papel en la severidad de enfermedad⁵⁰.

Otras variables como la raza, el HLA-A*24 y el estado nutricional eutrófico se han relacionado con los casos graves por dengue^{51,52}. Es notorio que poblaciones de Haití y del África occidental, presentan pocos casos severos a pesar de ser endémicos para dengue y de la cocirculación de los cuatro serotipos virales⁵². En cuanto al estado nutricional, en una reciente observación hecha por Maron et al., no encontraron diferencias entre las variables antropométricas de pacientes con dengue, dengue hemorrágico y controles sanos. En éste estudio realizado en el Salvador, no se encontró relación entre el exceso nutricional y mayor severidad de la infección, ni que un estado nutricional pobre fuera marcador de buen pronóstico en los pacientes con dengue⁵³. En resumen, la patogénesis de la enfermedad severa por dengue tiene como principal

elemento la respuesta inmune, donde los anticuerpos y LT de reacción cruzada en el contexto de una infección secundaria juegan un papel patológico.

Los cuadros clínicos de los casos graves de dengue, observados en una pequeña proporción de los pacientes, corresponden a: choque secundario a la filtración de plasma, hemorragia severa, y compromiso orgánico grave (hepatitis aguda, disfunción miocárdica, síntomas neurológicos o renales). En el choque por dengue, se encuentra inicialmente presión sanguínea sistólica normal con incremento en la diastólica, disminuyendo por tanto la presión de pulso. Asociado a esto hay piel fría, moteada y taquicardia (no en todos los casos). Aunque el paciente se mantenga alerta, el choque puede estar progresando, dado que mecanismos compensatorios mantienen la presión sistólica elevada. Sin intervención temprana, el paciente puede terminar en falla multiorgánica y muerte.

Los sangrados severos, aunque raros, se presentan principalmente en el tracto gastrointestinal como hematemesis o melenas, en el curso de un choque prolongado. Entre otros condicionantes del sangrado están las alteraciones en la función hepática y/o renal, consumo de fármacos como anti-inflamatorios no esteroideos, y procedimientos como punciones o inyecciones intramusculares⁵⁴.

El daño órgano específico puede presentarse en ausencia de la fuga capilar e incluye la falla hepática aguda, encefalitis/encefalopatía, falla renal aguda y disfunción miocárdica⁵⁵. La hepatitis aguda se manifiesta con dolor en hemi-abdomen superior, hepatomegalia, ictericia (entre el 12-62% de los casos) y elevación de las aminotransferasas. El pico de elevación enzimática se observa al noveno día de iniciada la fiebre y generalmente es mayor en la AST. El compromiso hepático se presenta por efecto directo viral induciendo hepatitis o necrosis focal. En el caso de presentarse falla hepática aguda aumenta la probabilidad de hemorragia severa, coagulación intravascular diseminada, encefalopatía y muerte⁵⁵.

Las manifestaciones clínicas más comunes en el sistema nervioso central corresponden a encefalopatía, convulsiones y debilidad motora aguda pura⁵⁶. Éstas pueden presentarse en relación a tres factores: a los relacionados al efecto neurotrópico del virus (encefalitis, meningitis, mielitis, miositis), a las

complicaciones sistémicas de la enfermedad (hipoperfusión cerebral por choque, infecciones coexistentes, trastornos hidroelectrolíticos, hemorragia intracraneanas, falla hepática) y a complicaciones post-infecciosas (encefalomielitis diseminada aguda, neuromielitis óptica, síndrome de Guillain-Barre, neuropatía frénica, síndrome de fatiga crónica)⁵⁷. La obnubilación y convulsiones, como manifestaciones de edema cerebral, pueden ser secundarias a sobrecarga hídrica en la fase de recuperación.

Desde el punto de vista cardiaco, la disfunción miocárdica primaria es infrecuente. Las manifestaciones más comunes son la bradicardia sinusal, alteraciones electrocardiográficas con cambios agudos del ST y la onda T, fracciones de eyección bajas e hipocinesia global⁵⁴. En el contexto del paciente pediátrico con dengue hemorrágico, la miocarditis puede ser detectada hasta en un 10% de los casos, la mitad de estos con pericarditis y antígenos virales detectables en los cardiomiocitos^{58,59}. Otras complicaciones incluyen coinfecciones (leptospirosis, malaria, influenza)⁶⁰, síndrome hemolítico urémico, linfocitosis hemofagocítica y falla multiorgánica¹⁴. Es importante decir que el espectro de las manifestaciones atípicas y de severidad puede ser diferente entre los casos de las regiones asiáticas y americanas (variantes genéticas de los huéspedes y serotipos/genotipos virales), junto con el momento epidemiológico del caso (presentación en periodo epidémico o interepidémico).

DENGUE EN EL SERVICIO DE URGENCIAS

El abordaje del paciente con diagnóstico probable de dengue en el servicio de urgencias, tiene como objetivos identificar la fase clínica de la enfermedad (febril, crítica y recuperación), los signos de alarma y la severidad de la enfermedad. A partir de esto, los pacientes serán clasificados y direccionados a tratamiento de forma ambulatoria, hospitalización o referencia a una unidad de cuidado intensivo (UCI)¹². En cualquier caso sospechoso o confirmado debe realizarse la respectiva notificación epidemiológica y solicitud de un hemograma tempranamente para definir el hematocrito basal¹¹.

A manejo en casa se derivan pacientes que toleran la vía oral, tienen buena diuresis, y no tienen signos de alarma

así se encuentren cursando las primeras 24 del cese de la fiebre (defervescencia). El seguimiento debe hacerse entre las 24 a 48 horas siguientes a la valoración inicial y continuarse hasta dos días después de la defervescencia, incluyendo en todo caso, el primer día del cese de la fiebre. Se valorará la presencia de signos de alarma o de severidad y el comportamiento del hemograma en cada una de estos controles. Las recomendaciones del manejo están centradas en una ingesta de líquidos con aporte hidroelectrolítico en abundante cantidad (leche, sopas o jugos de frutas no cítricos, de preferencia no rojos, para evitar confusiones en caso de vómito con posibles sangrados), haciendo un aporte extra a la alimentación basal de 1-2 onzas por kilo en el menor de 10 kg y de 3-5 onzas en los mayores (comunicación personal del autor)⁶¹. Además, debe mantenerse reposo en cama, controlando los síntomas generales con medios físicos y acetaminofén a dosis de 10-15 mg/kg de peso en niños.

Aquel paciente en fase febril y con signos de alarma, en fase crítica, menor de cinco años o que de acuerdo a la Guía del Ministerio de la Protección Social, esté en condición de riesgo social (difícil acceso al sistema de salud, pobre red de apoyo), debe ser hospitalizado al menos en un nivel II de atención, siendo estos últimos manejados como se mencionó anteriormente con líquidos abundantes orales y acetaminofén¹².

Los objetivos del tratamiento del paciente hospitalizado ya sea con signos de alarma o en fase crítica son: Reemplazo de las pérdidas plasmáticas, reconocimiento temprano y manejo de las hemorragias y finalmente prevenir la sobrehidratación^{14,54}. Para el reemplazo de las pérdidas plasmáticas la rehidratación vía endovenosa es la principal medida terapéutica. Los ajustes a la terapia hídrica generalmente se hacen inicialmente para corregir rápidamente el choque y, luego para reponer las pérdidas secundarias a la fuga capilar que se presenten, sobre la base de metas hemodinámicas que garanticen un volumen circulatorio aceptable. Concomitantemente se debe monitorizar y corregir alteraciones hidroelectrolíticas y metabólicas (hipocalcemia/hipoglicemia)⁵⁴. Actualmente, existe controversia acerca de cuál podría ser el mejor líquido endovenoso a infundir en los pacientes severos y en choque. Lactato de Ringer como solución isotónica, almidones o solución salina hipertónica han sido usados, pero estudios prospectivos, multicéntricos y aleatorizados que incluyan población americana son necesarios para dar una recomendación específica.

Para lograr una titulación de la fluidoterapia se hace necesaria una evaluación clínica sistemática y constante del paciente, además del comportamiento del hematocrito. Las metas propuestas para el paciente con dengue son: 1. Normalización de la presión arterial si esta baja, 2. Presión de pulso > 30 mmHg, 3. Diuresis: > 0,5-1 cc/k/hora con signos vitales estables, 4. Disminución gradual del hematocrito al basal⁵⁴. Valoraciones horarias de la tasa urinaria, donde se logre diuresis de 0,5 a 1 cc/k/hora con un paciente hemodinámicamente estable, habla de buena evolución, mientras diuresis mayores a 2.0 cc/k/hora es un indicador temprano de sobrehidratación. En cuanto al comportamiento del hematocrito, su incremento indica que se debe aumentar el aporte hídrico. Hematocritos bajos o normales asociados a inestabilidad clínica son indicadores tempranos de posible hemorragia oculta; mientras que en el paciente en fase de recuperación y estable clínicamente, indican el retiro de la terapia hídrica endovenosa¹¹. Otro signo temprano de posible hemorragia oculta es persistencia del choque a pesar de la terapia con cristaloides o coloides a 40-60 cc/kg. Hallazgos como empeoramiento de la taquicardia, distensión o sensibilidad abdominal, acidosis, compromiso del sensorio, alteración en la función órgano específica y viraje de leucopenia a leucocitosis también pueden indicar sangrado oculto importante. Dado que el choque en dengue se presenta acompañado de vasoconstricción, la hipotensión es un marcador muy tardío de hemorragia y encontrarla es un signo de mal pronóstico. La reposición de glóbulos rojos empacados o en su defecto de sangre completa, está indicada en pacientes sospechosos de hemorragia con hematocritos menores a 30%¹¹. Infrecuentemente se requiere transfundir otro tipo de productos sanguíneos como plaquetas o plasma fresco, a menos que persista el sangrado luego de dos a tres transfusiones y siempre evaluando la posibilidad de sobrecarga de fluidos subsecuente. Si hay persistencia del choque a pesar de la terapia endovenosa y corrección del sangrado, debe sospecharse disfunción miocárdica asociada, para lo cual una evaluación ecocardiográfica estaría indicada. El uso de inotrópicos y vasopresores debe ser muy cuidadoso ya que se ha observado detrimento en la función cardiovascular asociado a su uso cuando no se ha restituido en forma adecuada el volumen circulatorio. En todo caso, si hay empeoramiento de la taquicardia o del choque, el soporte inotrópico debe ser retirado⁵⁴, considerar el uso de adrenalina y milrinone⁶².

Una de las complicaciones mencionada anteriormente es la sobrehidratación, inherente a la terapia endovenosa y al aumento de la permeabilidad capilar observado en dengue³⁹. El tratamiento de ésta empieza con la prevención mediante el ajuste juicioso de la tasa de infusión de los líquidos endovenosos, el uso reservado de los componentes sanguíneos y el rápido reconocimiento de la entrada del paciente a la fase de recuperación. Clínicamente el empeoramiento de la serositis se manifiesta como insuficiencia respiratoria, restricción de la capacidad pulmonar y de la expansibilidad pulmonar, igualmente la fuga de líquido en las serosas intraabdominales puede llevar a la aparición del síndrome compartimental abdominal. La eliminación de la sobrecarga hídrica con diuréticos o diálisis peritoneal son medidas excepcionales y debe restringirse a pacientes con edema pulmonar en fase de recuperación y con buen gasto urinario, usando en el caso de los diuréticos en infusión dosis 0.1 mg/k/hora. Los drenajes de las colecciones en serosas no son recomendados y el riesgo de sangrado en estos pacientes es alto.

En resumen, los pacientes pueden ser manejados en nivel II o III si tienen dengue con signos de alarma o están en fase crítica y signos de severidad respectivamente. En el caso de pacientes que se manejen en el nivel II, se debe obtener un acceso venoso periférico y tomar muestra para hematocrito. Paso seguido, se establecerá la terapia hídrica por vía intravenosa con cristaloides como solución salina isotónica al 0.9% o lactato de Ringer, inicialmente a 10 cc/Kg/hora, modificando la velocidad de infusión de acuerdo a la respuesta clínica, manifiesta en el comportamiento del hematocrito y de la tasa urinaria. Generalmente, los líquidos endovenosos se mantienen por 48 horas. En caso de deterioro el paciente debe referirse a nivel III o una UCI⁶³. Si se presenta intolerancia a la vía oral, en pacientes menores de cinco años o en condición de riesgo social, se iniciará reposición con cristaloides a dosis de mantenimiento. En la evolución, el monitoreo de estos pacientes se debe realizar cada 1 a 4 horas controlando la curva térmica, la presión arterial, frecuencia cardíaca, el balance de líquidos administrados y eliminados, más los signos de alarma. El hematocrito y el conteo plaquetario se realizará cada 12 horas. Evaluación de la función de órganos blanco puede ser diaria (figura 4).

Si el paciente se encuentra en la fase crítica y en estado de choque, el tratamiento debe ser dirigido a la restitución del estado hemodinámico a través del aporte por vía endovenosa de soluciones cristaloides, preferiblemente lactato de Ringer un bolo de 20 ml/Kg⁶³. Reevaluar la condición del paciente y de acuerdo a la situación clínica, si continua inestable se pueden administrar hasta dos bolos de cristaloides o coloides preferiblemente⁶³. Si hay mejoría clínica se realiza una reducción progresiva de la tasa de infusión a 5 a 7 ml/kg/hora por 2 horas y continuar de acuerdo a evolución, 3 a 5 ml/kg/h en las siguientes 4 horas y reevaluar y 2 a 3 ml/kg/h por 2 horas^{12,64}. Esta estrategia terapéutica requiere siempre una estricta monitoria del valor del hematocrito, si descende y el paciente mantiene el estado de choque, sospechar hemorragia, casi siempre digestiva, y se indica transfusión de glóbulos rojos. Si persiste la inestabilidad, evaluar signos disfunción miocárdica (solicitar ecocardiografía) de acuerdo a esto iniciar soporte inotrópico, así mismo es importante descartar una coinfección porque es indispensable buscar foco infeccioso concomitante, esencialmente la infección por *Leptospira*. Si el paciente evoluciona satisfactoriamente se debe continuar líquidos de mantenimiento, bajo seguimiento estricto y monitorización de los signos de alarma hasta finalizar la fase crítica. La evaluación imagenológica temprana incluye ecográfica abdominal buscando edema de pared de la vesícula biliar y ascitis, Rayos X de tórax para evidenciar derrame pleural y escanografía cerebral en caso de focalización para descartar hemorragia (figura 5)⁵⁴.

La guía de atención integral para Colombia propone como criterios de egreso la ausencia de fiebre de 24–48 horas, mejoría del estado clínico (estado general, apetito, gasto urinario, estabilidad hemodinámica, no signos de dificultad respiratoria), aumento en el recuento plaquetario, usualmente precedido de aumento en los leucocitos y un hematocrito estable aún sin líquidos endovenosos¹².

PRONÓSTICO

Establecidas las estrategias aquí señaladas, la mortalidad en general para la enfermedad es cercana al 1%. En los casos de dengue severo con choque, la mortalidad se dispara hasta el 30%. Los factores que influyen en la mortalidad son el retraso en el

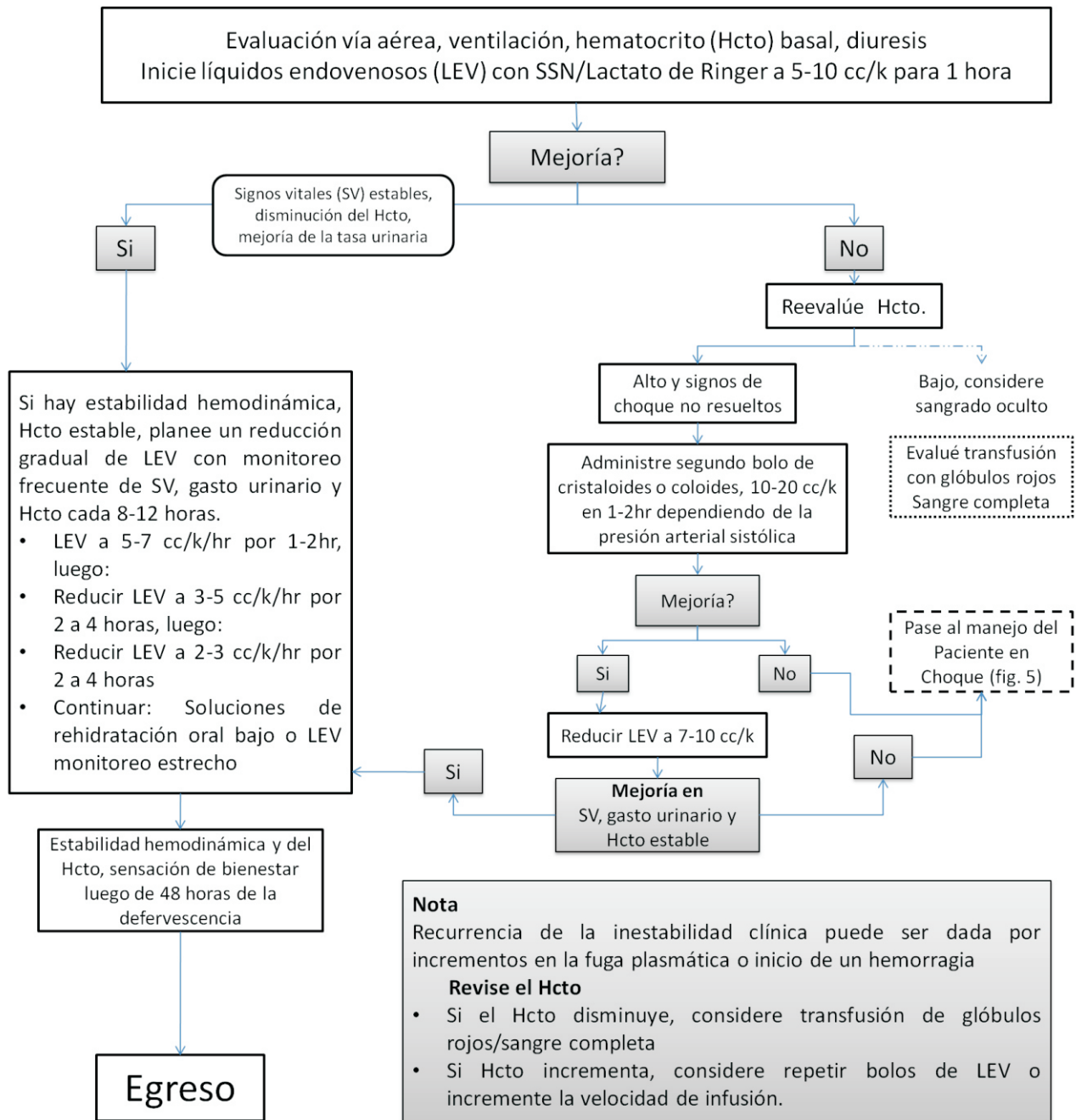


Figura 4. Diagrama de flujo para el manejo de la reposición de volumen en los pacientes con dengue severo y choque compensado⁵⁴

reconocimiento de los factores de riesgo, inicio tardío del tratamiento de soporte y choque profundo asociado a hemorragia. En condiciones de buena evolución clínica la recuperación es rápida, en promedio 48 horas. Con la

curación sobreviene inmunidad serotipo específica, por lo que es posible padecer hasta cuatro infecciones, aumentándose el riesgo de desarrollar enfermedad severa con las infecciones posteriores.

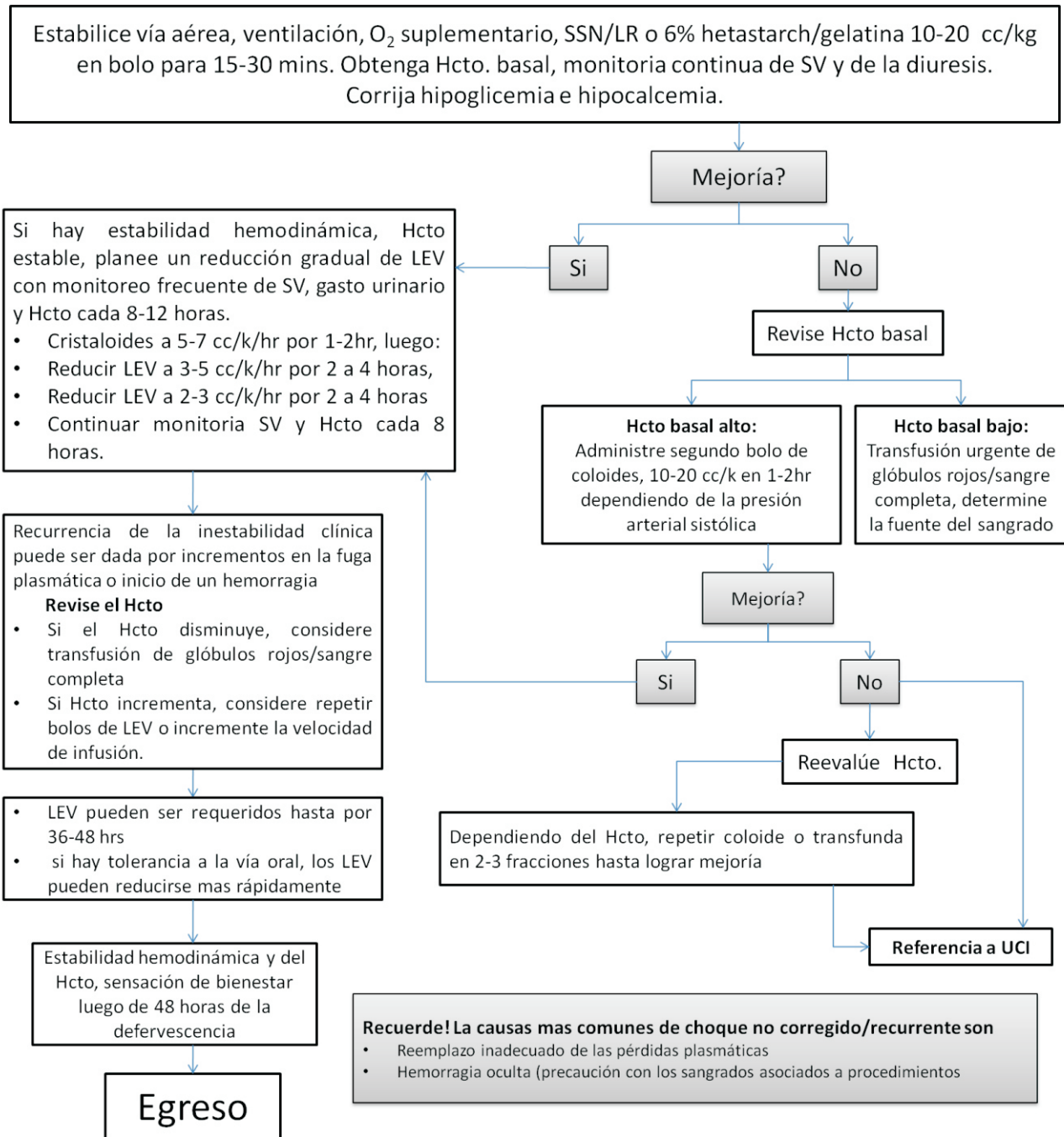


Figura 5. Aproximación sugerida al paciente con dengue e hipotensión⁵⁴

PREVENCIÓN

Las medidas de prevención se centran sobre el control del vector dado que hasta el momento no hay una vacuna licenciada efectiva. La eliminación de criaderos,

monitorización de índices larvarios y tasas de infección en mosquitos asociadas a fumigaciones selectivas son algunas de las acciones para controlar la transmisión del dengue. Además, el permanente monitoreo de los serotipos virales permite identificar la circulación de un

nuevo serotipo y por tanto riesgo para la población no inmune. Cálculos estiman que mantener programas de monitoreo centinela de casos humanos, las estrategias para el control del vector, incluyendo permanentes campañas educativas para la población en general, son hasta 30% menos costosas que atender brotes y epidemias⁴. Hasta tanto no se tenga una vacuna disponible, estas son las actividades preventivas que mayor impacto tienen en el control de la enfermedad¹¹.

CONCLUSIÓN

El dengue es la arbovirosis de mayor impacto en el mundo y aunque la mayoría de las infecciones son asintomáticas, dado el volumen de casos anuales, cerca de 50 millones en el mundo, genera un impacto directo sobre los sistemas de salud y la calidad de vida por la incapacidad que produce y su efecto en días perdidos laborales y escolares. Los pacientes deben ser seguidos de acuerdo a la etapa de la enfermedad, la presencia o no de signos de alarma y severidad. El aumento en la permeabilidad capilar y la fuga plasmática consecuente es la principal causa del choque. Mecanismos inmunológicos humorales y celulares se han planteado como elementos centrales en la patogénesis de la fuga capilar. En los casos severos, la terapia hídrica endovenosa ajustada a variables clínicas y al hematocrito, el temprano reconocimiento y manejo de las hemorragias, junto con la prevención de la sobrecarga hídrica son las medidas terapéuticas de mayor impacto para disminuir la mortalidad. Vacunas vivas atenuadas tetravalentes para dengue están siendo desarrolladas, pero hasta el momento las medidas de prevención están centradas en el control del mosquito *Aedes*.

REFERENCIAS

1. WHO. Dengue and dengue haemorrhagic fever. Fact sheet N°117. World Health Organization 2009 March 2009 [cited 2010; Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs117/en/>
2. Tien NT. A prospective cohort study of dengue infection in schoolchildren in Long Xuyen, Viet Nam. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 104: 592-600
3. Teixeira MG, Barreto ML. Diagnosis and management of dengue. *BMJ* 2009; 339: 4338
4. Guzman MG, Kouri G. Dengue and dengue hemorrhagic fever in the Americas: lessons and challenges. *J Clin Virol* 2003; 27: 1-13
5. PAHO. Number of Reported Cases of Dengue & Dengue Hemorrhagic Fever (DHF), Region of the Americas (by country and subregion). Panamerican Health Organization 2008 [cited 2010; Available from: <http://www.paho.org/English/AD/DPC/CD/dengue-cases-2008.htm>
6. Ocampo CB, Wesson DM. Population dynamics of *Aedes aegypti* from a dengue hyperendemic urban setting in Colombia. *Am J Trop Med Hyg* 2004; 71: 506-513
7. Padmanabha H. Ecological links between water storage behaviors and *Aedes aegypti* production: implications for dengue vector control in variable climates. *Ecohealth* 7: 78-90
8. Mendez F. Human and mosquito infections by dengue viruses during and after epidemics in a dengue-endemic region of Colombia. *Am J Trop Med Hyg* 2006; 74: 678-683
9. Carvajal JJ. [Characterization of *Aedes albopictus* (Skuse, 1894) (Diptera: Culicidae) larval habitats near the Amazon River in Colombia]. *Biomedica* 2009; 29: 413-423
10. Barreto M, Burbano ME, Barreto P. Gynandromorphs in mosquitoes (Diptera: Culicidae) from Valle del Cauca, Colombia. *Neotrop Entomol* 2008; 37: 296-300
11. WHO. Dengue - Guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control. 2009 [cited 2010; New Edition: [160]. Available from: <http://apps.who.int/tdr/svc/publications/training-guideline-publications/dengue-diagnosis-treatment>
12. Guía de Atención Clínica Integral del Paciente con Dengue., M.d.I.P. Social, Editor. Ministerio de la Protección Social: Bogotá, Colombia 2010: 26.
13. PAHO. Boletín No. 30 de Vigilancia Epidemiológica por Dengue en Colombia. 2010 27 de Agosto de 2010 Septiembre 4 de 2010 [cited 2010]; Available from: http://new.paho.org/col/index.php?option=com_content&task=blogcategory&id=751&Itemid=468
14. WHO. Dengue haemorrhagic fever: diagnosis, treatment, prevention and control, in 2nd edition. World Health Organization: Geneva. 1997: 84
15. Vinetz JM. Leptospirosis. *Curr Opin Infect Dis* 2001; 14: 527-53
16. Suttinont C. Causes of acute, undifferentiated, febrile illness in rural Thailand: results of a prospective observational study. *Ann Trop Med Parasitol* 2006; 100: 363-370
17. Manock SR. Etiology of acute undifferentiated febrile illness in the Amazon basin of Ecuador. *Am J Trop Med Hyg* 2009; 81: 146-151
18. Oliveira EC. [Hematological abnormalities in patients with dengue]. *Rev Soc Bras Med Trop* 2009; 42: 682-685
19. Diaz-Quijano A. [Evaluation of IgM determination in acute serum for the diagnosis of dengue in an endemic area]. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2006; 24: 90-92
20. De Paula SO, Fonseca BA. Dengue: a review of the laboratory tests a clinician must know to achieve a correct diagnosis. *Braz J Infect Dis* 2004; 8: 390-398
21. Gubler DJ. Dengue and dengue hemorrhagic fever. *Clin Microbiol Rev* 1998; 11: 480-496
22. Lima Mda R. Comparison of three commercially available dengue NS1 antigen capture assays for acute diagnosis of dengue in Brazil. *PLoS Negl Trop Dis* 4: e73
23. Singh MP. NS1 antigen as an early diagnostic marker in dengue: report from India. *Diagn Microbiol Infect Dis* 68: 50-54
24. Guzman MG, Kouri G. Dengue: an update. *Lancet Infect Dis* 2002; 2: 33-42
25. Halstead SB. Dengue hemorrhagic fever in infants: research opportunities ignored. *Emerg Infect Dis* 2002; 8: 1474-1479
26. San Martin JL. The epidemiology of dengue in the Americas over the last three decades: a worrisome reality. *Am J Trop Med Hyg* 82: 128-135
27. Kabilan L. Dengue disease spectrum among infants in the 2001 dengue epidemic in Chennai, Tamil Nadu, India. *J Clin Microbiol* 2003; 41: 3919-3921

28. Murgue B. Severe dengue: questioning the paradigm. *Microbes Infect* 12: 113-118
29. Gupta P. Assessment of World Health Organization definition of dengue hemorrhagic fever in North India. *J Infect Dev Ctries* 4: 150-155
30. Ng CF. Clinicians' diagnostic practice of dengue infections. *J Clin Virol* 2007; 40: 202-206
31. Gregory CJ. Clinical and laboratory features that differentiate dengue from other febrile illnesses in an endemic area--Puerto Rico, 2007-2008. *Am J Trop Med Hyg* 82: 922-929
32. Kalayanarooj S. Early clinical and laboratory indicators of acute dengue illness. *J Infect Dis* 1997; 176: 313-321
33. Potts JA, Rothman AL. Clinical and laboratory features that distinguish dengue from other febrile illnesses in endemic populations. *Trop Med Int Health* 2008; 13: 1328-1340
34. Wills BA. Size and charge characteristics of the protein leak in dengue shock syndrome. *J Infect Dis* 2004; 190: 810-818
35. Wills BA. Coagulation abnormalities in dengue hemorrhagic Fever: serial investigations in 167 Vietnamese children with Dengue shock syndrome. *Clin Infect Dis* 2002; 35: 277-285
36. Wills B. Hemostatic changes in Vietnamese children with mild dengue correlate with the severity of vascular leakage rather than bleeding. *Am J Trop Med Hyg* 2009; 81: 638-644
37. Oliveira GA. Transient reticular gallbladder wall thickening in severe dengue fever: a reliable sign of plasma leakage. *Pediatr Radiol* 40: 720-724
38. Hammond SN. Differences in dengue severity in infants, children, and adults in a 3-year hospital-based study in Nicaragua. *Am J Trop Med Hyg* 2005; 73: 1063-1070
39. Halstead SB. Dengue. *Lancet* 2007; 370: 1644-1652
40. Jain A, Chaturvedi UC. Dengue in infants: an overview. *FEMS Immunol Med Microbiol* 59: 119-130
41. Carroll ID, Toovey S, Van Gompel A. Dengue fever and pregnancy - a review and comment. *Travel Med Infect Dis* 2007; 5: 183-188
42. Basurko C. Maternal and fetal consequences of dengue fever during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2009; 147: 29-32
43. Adam I. Maternal and perinatal outcomes of dengue in PortSudan, Eastern Sudan. *Virol J* 7: 153
44. Phongsamart W. Dengue virus infection in late pregnancy and transmission to the infants. *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27: 500-504
45. Halstead SB. Pathogenesis of dengue: challenges to molecular biology. *Science* 1988; 239: 476-481
46. Halstead SB. Antibodies determine virulence in dengue. *Ann N Y Acad Sci* 2009; 1171 (Suppl 1): E48-E56
47. Rothman AL. T lymphocyte responses to heterologous secondary dengue virus infections. *Ann N Y Acad Sci* 2009; 1171 (Suppl 1): E36-E41
48. Mathew A, Rothman AL. Understanding the contribution of cellular immunity to dengue disease pathogenesis. *Immunol Rev* 2008; 225: 300-313
49. Tantracheewathorn T, Tantracheewathorn S. Risk factors of dengue shock syndrome in children. *J Med Assoc Thai* 2007; 90: 272-277
50. Fried JR. Serotype-specific differences in the risk of dengue hemorrhagic fever: an analysis of data collected in Bangkok, Thailand from 1994 to 2006. *PLoS Negl Trop Dis* 4: e617
51. Nguyen TH. Association between sex, nutritional status, severity of dengue hemorrhagic fever, and immune status in infants with dengue hemorrhagic fever. *Am J Trop Med Hyg* 2005; 72: 370-374
52. Halstead SB. Dengue. *Curr Opin Infect Dis* 2002; 15: 471-476
53. Maron GM. Association between nutritional status and severity of dengue infection in children in El Salvador. *Am J Trop Med Hyg* 82: 324-329
54. Ranjit S, Kissoon N. Dengue hemorrhagic fever and shock syndromes. *Pediatr Crit Care Med* 2011; 12
55. Gulati S, Maheshwari A. Atypical manifestations of dengue. *Trop Med Int Health* 2007; 12: 1087-1095
56. Solomon T. Neurological manifestations of dengue infection. *Lancet* 2000; 355: 1053-1059
57. Murthy JM. Neurological complication of dengue infection. *Neurol India* 58: 581-584
58. Salgado DM. [Myocarditis in children affected by dengue hemorrhagic fever in a teaching hospital in Colombia]. *Rev Salud Publica (Bogota)* 2009; 11: 591-600
59. Salgado DM. Heart and skeletal muscle are targets of dengue virus infection. *Pediatr Infect Dis J* 29: 238-242
60. Gordon A. Clinical attack rate and presentation of pandemic H1N1 influenza versus seasonal influenza A and B in a pediatric cohort in Nicaragua. *Clin Infect Dis* 50: 1462-1467
61. Salgado DM. Fortalecimiento regional de las capacidades técnicas y de respuesta para el manejo del Dengue y Dengue grave en Colombia. 2010: Cali
62. Alarcon J. Experiencia en el manejo del paciente con miocarditis por dengue en la Unidad de Cuidado Intensivo. 2010
63. Wills BA. Comparison of three fluid solutions for resuscitation in dengue shock syndrome. *NEJM* 2005; 353: 877-889
64. Singhi S, Kissoon N, Bansal A. Dengue and dengue hemorrhagic fever: management issues in an intensive care unit. *J Pediatr (Rio J)* 2007; 83 (2 Suppl): S22-S35