

Módulo Técnico dirigido al médico y otros profesionales de la salud, que frente a esta enfermedad necesiten información sistematizada en clínica, diagnóstico y procedimientos de vigilancia epidemiológica que sea útil para las acciones de prevención y control de estos daños.

MINISTERIO DE SALUD

Dr. Alejandro Aguinaga Recueno

Ministro

Dr Alejandro Mesarina Gutiérrez

Vice Ministro

OFICINA GENERAL DE EPIDEMIOLOGIA

Dr. Percy Minaya León

Director General

Dr. Roberto Del Aguila Vázquez

Director Ejecutivo de Vigilancia y Evaluación Epidemiológica

INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

Dr. Eduardo Falconí Rosadio

Jefe

Dra. Nora Reyes Puma

Sub-jefa



UN PROYECTO CONJUNTO DE
LA OFICINA GENERAL DE EPIDEMIOLOGIA (OGE)
EL INSTITUTO NACIONAL DE SALUD (INS)

DENGUE CLASICO Y DENGUE HEMORRAGICO

REDACCION :

Martín Casapia Morales
Médico Residente IV de Infectología y Medicina Tropical
por la Universidad Peruana Cayetano Heredia
Médico de la Dirección de Salud Loreto

Pedro Valencia Vásquez, MSP
Médico Infectólogo, por la Universidad Nacional Mayor de San Marcos
Magíster en Medicina Tropical y en Salud Pública por el Instituto de Medicina Tropical
Prince Leopold, Amberes, Bélgica
Médico Asistente, Hospital Daniel A. Carrión, Callao

Lima, 2000

Catalogación hecha por el Centro de Documentación del I.N.S. / OGE

Ministerio de Salud

Dengue clásico y dengue hemorrágico:

Ministerio de Salud, OGE, INS, 2000.

54 P.; illus. (Módulos técnicos. Serie de documentos monográficos; 7)

1. Dengue 2. Fiebre dengue hemorrágico 3. Métodos estadísticos
4. Dengue hemorrágico, diagnóstico 5. Dengue hemorrágico,
tratamiento 6. Epidemiología.

ISBN: 9972-857-01-8

Hecho el depósito legal: 1501312000-3115

©Ministerio de Salud. Oficina General de Epidemiología, 2000.

Camilo Carrillo 402, Jesús María, Lima, Perú.

Telf.: 330-3403 / Fax: 433-5428

Postmaster@oge.sld.pe

©Instituto Nacional de Salud, 2000.

Cápac Yupanqui 1400, Jesús María, Lima, Perú.

Telfs.: 471-9920 471-3254 / Faxes: 471-7443 471-2529

Postmast@ins.sld.pe

Se autoriza su reproducción total o parcial siempre y cuando se cite la fuente.

Indice

I. INTRODUCCION	6
II. ASPECTOS EPIDEMIOLOGICOS.....	10
• El Virus.	
• El Vector.	
• Ciclo de Transmisión.	
• El Huésped.	
• Factores de Riesgo DH/SSD.	
III. PATOGENESIS	19
IV ANATOMIA PATOLOGICA	21
V. ASPECTOS CLINICOS	22
• Fiebre del Dengue: Dengue Clásico.	
• Dengue Hemorrágico y Síndrome de Shock por Dengue.	
• Formas Clínicas de Dengue con Afectación Visceral.	
VI. TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES CON DENGUE	27
1. Manejo de Pacientes con Dengue - Fluxograma de Atención.	
2. Manejo Terapéutico.	
VII. DIAGNOSTICO DE LABORATORIO	34
VIII. DIAGNOSTICO DIFERENCIAL	38
• En el Dengue Clásico (Fiebre por Dengue).	
• El Diagnóstico Diferencial de DH/SSD.	
IX. PROCEDIMIENTOS PARA LA VIGILANCIA EPIDEMIOLOGICA	40
X. MEDIDAS DE PREVENCION Y CONTROL	44
ANEXOS	49
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	54

I Introducción

El dengue es una enfermedad viral, transmitida por el *Aedes aegypti* que se propaga rápidamente en zonas tropicales. Anualmente se presentan un estimado de 50-100 millones de casos de dengue clásico (DC) y 250,000 a 500,000 casos de dengue hemorrágico (DH) en el mundo. Más de la mitad de la población mundial vive en áreas con riesgo de infección.

En las Américas, el dengue-2 ha sido asociado con grandes epidemias de DH en Cuba, Venezuela y Brasil. El virus dengue-3, parecía que dejó de circular en las Américas en 1979, pero reapareció en América Central en 1994 y se asoció con brotes extensos en esta subregión en los años siguientes. Desde su aparición, el virus dengue-3 ha sido detectado sólo en América Central, México, y recientemente en Puerto Rico.^{1,2}

En el Perú desde 1990 que se presentó en la ciudad de Iquitos el primer brote epidémico de dengue, la enfermedad se ha propagado a 10 departamentos del País y existe la amenaza constante de afectar nuevos lugares. En el primer semestre del año 2000 en Trujillo y Sullana se han presentado brotes de dengue que han variado la distribución de la enfermedad en el país.

El DH es causa de hospitalización y muerte en algunos países vecinos al Perú, situación que coloca a nuestro país en condición de riesgo para la aparición de formas severas de dengue; lo cual constituye un problema de salud pública importante que involucra políticos, científicos y trabajadores de salud en la prevención y el control de esta enfermedad potencialmente fatal.

Este documento tiene como propósito proporcionar información para el diagnóstico, manejo, prevención y control del dengue, asimismo ofrece las herramientas para manejar adecuadamente la aparición del dengue hemorrágico (DH) o síndrome de shock por dengue (SSD)

HISTORIA DE LA ENFERMEDAD

La publicación más temprana ha sido encontrada en una enciclopedia China de remedios y síntomas de enfermedades publicada durante el 265 a 420 D.C. (dinastía Chin) y formalmente editada en el 610 D.C. (Dinastía Tang). La enfermedad fue llamada envenenamiento de agua por los chinos y se pensó que estaba asociada con insectos voladores relacionados con el agua.³

Dengue o una enfermedad muy similar tuvo una amplia distribución geográfica antes del siglo XVIII coincidiendo con el inicio de la primera pandemia. El patrón de enfermedad asociado con una enfermedad parecida al dengue entre 1780 y 1940 se caracterizó por infrecuentes pero a menudo grandes epidemias. Es importante mencionar que entre 1779 y 1780 se reportaron en los continentes de Asia, África y América del Norte grandes epidemias de una enfermedad que probablemente fue dengue.

El término dengue se originó en América entre 1827 y 1828, luego de una epidemia en el Caribe que se caracterizaba por artralgias y exantema. Los esclavos provenientes de África identificaron esta entidad como “dinga o dyenga”, homónimo del swahili “Ki denga pepo” que significa ataque repentino (calambre o estremecimiento) provocado por un “esíritu malo”.

La catástrofe ecológica en el Sudeste de Asia y el Pacífico durante y luego de la Segunda Guerra Mundial creó condiciones ideales para el incremento de enfermedades transmitidas por mosquitos y fue en este contexto que se inicia la pandemia global de dengue. Con el incremento de la transmisión epidémica y la hiperendemicidad (cocirculación de múltiples serotipos de virus dengue) desarrollada en ciudades del Sudeste Asiático, una nueva enfermedad emergió, la fiebre hemorrágica por dengue epidémico o dengue hemorrágico (DH).

Entre 1953 y 1954 ocurrió la primera epidemia de dengue hemorrágico (DH) en Manila, Filipinas, a lo largo de 20 años esta enfermedad se ha propagado en forma epidémica a través del Sudeste de Asia. Durante las décadas de 1980 y 1990, la transmisión del dengue epidémico se intensificó y en la actualidad se presenta un resurgimiento con una expansión de la distribución geográfica tanto del mosquito vector como de los virus.

DENGUE EN LATINOAMERICA

En las Américas desde hace más de 200 años se han venido registrando enfermedades como el dengue, hasta la década de 1960, casi todos los brotes de la enfermedad se han producido a intervalos de uno o más decenios, aunque posteriormente los espacios se han acortado.

En Centro América (Trinidad), en 1953-1954 se aisló el virus dengue 2 en una situación no epidémica; sin embargo, la primera epidemia de dengue clásico documentada en laboratorio, estuvo relacionada con el serotipo de dengue 3 y afectó a la cuenca del Caribe y Venezuela entre 1963 – 1964. En 1968-1969, otra epidemia afectó a varias islas del Caribe y en ese período se aislaron los serotipos de dengue 2 y 3.⁴

En la década de 1970, Colombia se vio afecta-

da por extensos brotes asociados a los serotipos 2 y 3; durante ese período estos serotipos se hicieron endémicos en el Caribe. En 1977, se introdujo en las Américas el serotipo de dengue 1, que después de su detección inicial en Jamaica se propagó a la mayoría de las islas del Caribe causando brotes explosivos. Se observaron brotes similares en Sudamérica septentrional (Colombia, Venezuela, Guyana, Surinam y Guayana Francesa), América Central (Bélice, Honduras, El Salvador, Guatemala) y México.

La transmisión autóctona del dengue 1 también se documentó en el estado de Texas, Estados Unidos, durante la segunda mitad de 1980. Los países afectados notificaron cerca de 702,000 casos de dengue durante el período 1977-1980, en el cual el dengue 1 fue el principal serotipo circulante en las Américas. Es probable, sin embargo, que durante este período millones de personas fueran infectadas por el virus, pues tan solo en Cuba el 42% de sus habitantes se infectaron de dengue 1.

Antes de 1981, no se había reconocido brotes de DH en las Américas, a pesar de la circulación del virus del dengue en algunas partes de la región durante los años 1960 y 1970. Un pequeño número de casos sospechosos de DH o dengue severo habían sido reportado previamente; pero solo algunos de ellos completaban la definición de caso de OMS para DH/SSD, y la mayoría carecía de confirmación por laboratorio.

En 1981 el primer brote epidémico de DH en América afectó a Cuba⁵, con un total de 344,203 casos de dengue y 10,312 reportados como DH/SSD, estos casos fueron de grado II al IV según la clasificación de la OMS. Hubieron 158 fallecidos, 101 de los cuales ocurrieron en niños menores de 15 años. En un período de 3 meses un total de 116,143 personas fueron hospitalizadas.

El brote fue de corta duración, gracias al efectivo programa de control del *A. aegypti* implementado por las autoridades cubanas, el cual virtualmente erradicó el mosquito de la isla. Cuba estuvo libre del virus del dengue hasta 1997⁶, año en el que ocurrió otra epidemia en la provincia de Santiago.

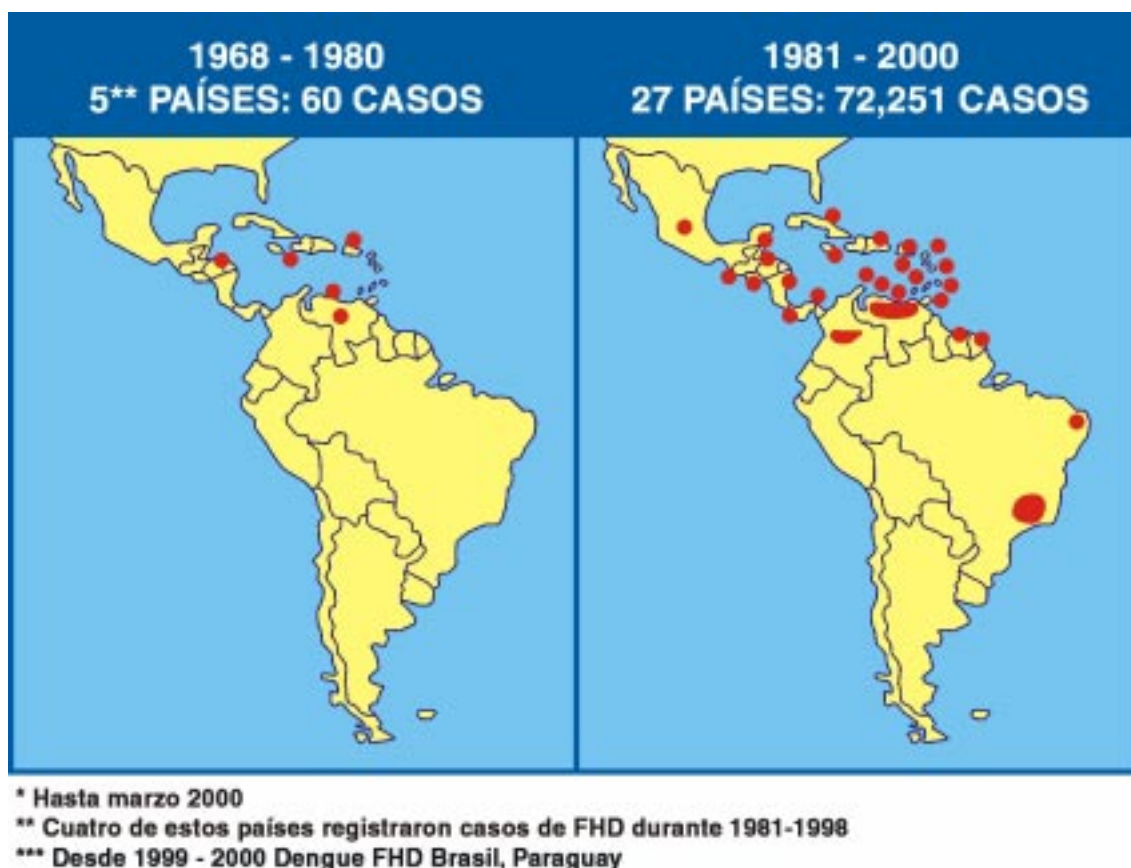
Desde 1981, casos de DH han sido reportados en 25 países de las Américas cada año, menos en 1983⁷. (Figura 1). Pequeños brotes han sido reportados en México, Nicaragua, y Puerto Rico entre 1982 y 1988. No obstante en 1989, se presentó la segunda epidemia más importante de DH/SSD en las Américas y ocurrió en Venezuela, registrándose 3,108 casos de FHD, con 73 muertes.

En Brasil, 4 casos de infección primaria con virus dengue-1 fueron identificados entre 1986-1987 y en 1990-1991, el país experimentó su primer brote de DH en el estado de Río de Janeiro. Este brote fue asociado con dengue-2, pero fue precedido en 1986-1987 por brotes de fiebre asociada a dengue-1.

Durante los años 90, otros 3 países de América: Colombia, México, y Nicaragua reportaron significativos brotes de FHD.

Entre 1981 y 1997 un total de 54,248 casos de DH y 689 muertes fueron reportados por 25 países en las Américas. Representando la propagación del dengue y DH/SSD una amenaza constante para todos los países del hemisferio.

Figura 1
Distribución de Dengue Hemorrágico en el Mundo



DENGUE EN EL PERU

El Perú tuvo, en el siglo XIX, gran parte de su territorio infestado de *Aedes aegypti*. Sin embargo, el principal problema que se presentó por la presencia de este mosquito fueron los varios brotes de fiebre amarilla en diferentes ciudades, los cuales se presentaron especialmente en la costa incluyéndose a Lima y el Callao⁸.

En el año 1877 Leonardo Villar, estudioso médico peruano de la época, realiza una publicación en la Gaceta Médica sobre una epidemia que ocurría en Lima en ese año y que se pensaba que era otra epidemia de fiebre amarilla, sin embargo luego de un análisis exhaustivo de los síntomas concluye que se trata de dengue⁹. Posteriormente el Doctor Julián Arce en una publicación aparecida en 1919, en donde hace una revisión minuciosa de las epidemias de fiebre amarilla del siglo pasado y las otras epidemias relacionadas, llega a la misma conclusión de Leonardo Villar con relación a la epidemia de dengue de 1877 y concluye que la epidemia descrita en Lima y catalogada como epidemia de “fiebre *ephemera*” en 1818, era también dengue. Esta epidemia fue caracterizada por el médico del Virrey apellidado Tafur como “una enfermedad que causa fiebre, malestar, hemorragias de nariz y útero que dejaba suma languidez durante 15 días o más a aquellos que la sufrían”.¹⁰ Por lo tanto en el siglo XIX Perú tuvo dos epidemias de dengue una en 1818 y otra en 1877.

No se tiene referencia de otra epidemia de dengue en el país, ni en el siglo XIX ni en los siguientes 90 años del siglo XX. Una referencia importante con relación a esta enfermedad es que durante la década de los años 40, se inicia en el Perú una campaña de erradicación del *Aedes aegypti*, en el año 1958, este mosquito se había erradicado del territorio nacional, sin embargo, en octubre de 1984 el mosquito fue

detectado por funcionarios del Ministerio de Salud en la ciudad de Iquitos, departamento de Loreto ubicada en la Amazonía Peruana. En 1985 solo 1 % de casas de esta ciudad estaban infestadas con *A. aegypti* mientras que en 1988 se encontró que 26% de las casas examinadas estaban infestadas, lo cual es considerado muy alto.

El año 1998, el Ministerio de Salud realiza una publicación en donde actualiza el mapa entomológico en el país¹¹ y se mencionan las posibles rutas que ha seguido el *Aedes aegypti* a través del territorio nacional ingresando a través de la frontera con Brasil, Colombia y Ecuador, en diferentes tiempos.

Desde 1990 se han reportado brotes dispersos en nuestro territorio, el primer brote documentado de dengue en el Perú ocurrió entre marzo y julio de 1990 en la ciudad de Iquitos, causado por dengue 1,¹² afectando aproximadamente 150,00 personas según estimaciones epidemiológicas. Simultáneamente otro foco confirmado de dengue se presentó en la segunda semana del mes de abril en la ciudad de Tarapoto, departamento de San Martín (límite con el departamento de Loreto) con una magnitud menor que en Iquitos.

En 1995 se presentó el primer reporte de dengue 2 en el Perú¹³ en un brote ocurrido en Iquitos y Pucallpa y en 3 ciudades de la costa norte (Tumbes, Máncora y Los Órganos). En ese año se describió el primer virus dengue - 2, que fue obtenido de un brote en Iquitos causado por los dos tipos de virus. Los resultados del análisis filogenético de la secuencia de DNA mostraron que las cepas tenían genotipos americanos nativos; estos datos indican que el virus dengue 2 aislado en Iquitos es diferente a cepas del Sudeste Asiático, lo cual podría explicar la ausencia de DH/SSD¹⁴.

II Aspectos epidemiológicos

EL VIRUS

Las primeras enfermedades humanas de demostrada causa viral fueron la Fiebre Amarilla en 1902 y el Dengue en 1907. Ashburn y Craig fueron los que hicieron la primera referencia a que la enfermedad conocida como dengue hasta ese año 1907, era causada por un **“virus filtrable y ultramicroscópico”**. Sin embargo pasaron muchos años para que el virus fuera aislado efectivamente en el laboratorio.

El aislamiento del virus, se realizó por primera vez en Japón en 1943 y fue realizado por Kimura y Hotta, posteriormente en el año 1945 Sabin aisló una nueva cepa de dengue en nueva Guinea que la llamó 2, por presentar características serotípicas diferentes a aquella aislada en 1943.¹⁵

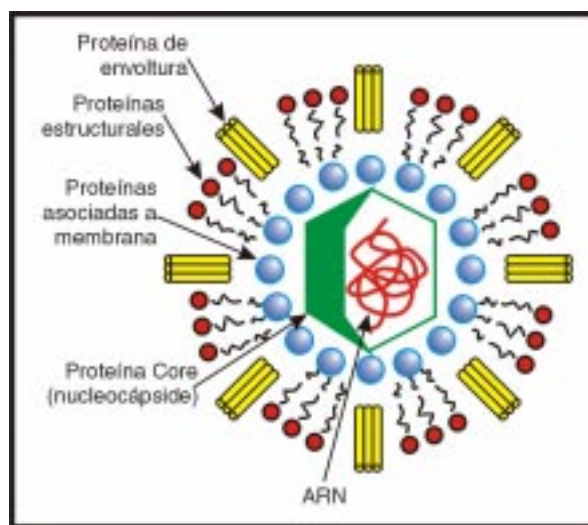
Algunos años mas tarde en 1956, durante la primera epidemia de dengue hemorrágico ocurrido en el mundo Hammon y colaboradores aislaron los serotipos 3 y 4 a partir de sangre humana y de mosquitos.

Tanto el Dengue Clásico (DC) como el dengue hemorrágico (DH) son causadas por el virus del dengue. Este virus es un arbovirus del género *Flavivirus* y forma parte conjuntamente con otros 60 virus de la familia *Flaviviridae*, con los cuatro serotipos reconocidos: Dengue-1, Dengue-2, Dengue-3 y Dengue-4. Posee una sola cadena de ARN (Figura 2), conteniendo aproximadamente 11,000 nucleótidos los cuales se comportan como ARN mensajero y conforman 10 genes que codifican 3 proteínas estructurales (E, M e C) y siete no estructurales (NS1, NS2a, NS2b, NS3, NS4a, NS4b y NS5).

El virus del dengue se replica en el citoplasma celular, después de un período de latencia de 12 a 16 horas (células de vertebrados)¹⁶. Todos los flavivirus poseen un determinante antigénico específico común y de acuerdo a la clasificación de Casals (inhibición de la hemaglutinación), el virus dengue fue incluido en el grupo B conjuntamente con los virus de la encefalitis de San Luis, del virus de la encefalitis B japonesa y el virus de la Fiebre Amarilla¹⁷.

Cada serotipo puede ser clasificado por la secuencia de ácido nucleico en dos o más genotipos. El significado clínico de esta variación genética no ha sido determinado, aunque algunos genotipos han sido asociados con grandes brotes de FHD. No obstante el estudio de estos genotipos ha sido útil para el entendimiento de la epidemiología de los virus del dengue.¹⁸

Figura 02
Esquema del virus del dengue



EL VECTOR

En 1881, el mosquito *Aedes aegypti*, cobra resonancia mundial, a través de los estudios realizados por el médico cubano Carlos J. Finlay, quien anuncia que este mosquito es el agente transmisor de la Fiebre Amarilla. Al inicio, como en todo gran descubrimiento, este médico fue ridiculizado y tildado de loco, pues en aquella época aún no se conocía el papel de los mosquitos en la transmisión de las enfermedades¹⁹. Sin embargo, actualmente el mundo lo reconoce como el verdadero descubridor de la transmisión de esta enfermedad. Este descubrimiento abrió el camino para el estudio de otras enfermedades transmitidas por vectores y es así que en 1906 otro investigador, Bancroft, publica las primeras evidencias que el *A. aegypti* también es el vector del Dengue²⁰.

En la actualidad se tiene claro que la transmisión del dengue, tanto en su forma clásica como la hemorrágica, involucra la participación de los mosquitos *Aedes* quienes se infectan luego que la hembra del mosquito pica a individuos virémicos y después de un corto periodo, que va de 2 a 15 días, adquieren la capacidad de transmitir el virus durante toda su vida, la que puede durar hasta 2 meses, a través de la picada a otros individuos susceptibles²¹. Existen muchas especies del género *Aedes*, sin embargo, el vector más importante del dengue en las Américas es el *Aedes aegypti*²². Existen otras especies de *Aedes* que han sido involucradas en la transmisión del dengue, el más importante es el *Aedes albopictus*, considerado como un vector secundario en la zona Asia y el Pacífico, pero no se ha implicado en la transmisión del dengue en el continente Americano²³.

Aedes aegypti

El *Aedes aegypti*, es una especie del subgénero *Stegomyia*, probablemente originada en África. Se cree que fue transportado del viejo al nuevo mundo en barriles de agua que transportaban los barcos durante las primeras exploraciones y colonizaciones.

El *Aedes aegypti* es comúnmente conocido como el “mosquito de la fiebre amarilla” debido a que por siglos esta especie transmitió la fiebre amarilla urbana, serio problema de salud pública en África y en las Américas. En 1999 se han reportado casos de fiebre amarilla urbana en Santa Cruz, Bolivia.²⁴ En el Perú en los últimos 90 años no se ha registrado ningún caso de Fiebre Amarilla Urbana, es decir, ningún caso de fiebre amarilla transmitido por el *A. aegypti*.

El *A. aegypti* es un mosquito oscuro con bandas blancas en las bases de los segmentos tarsales y un característico diseño en forma de lira en el mesonoto²⁵ (Figuras 3 y 4).

Figura 3
Mosquito *Aedes aegypti*

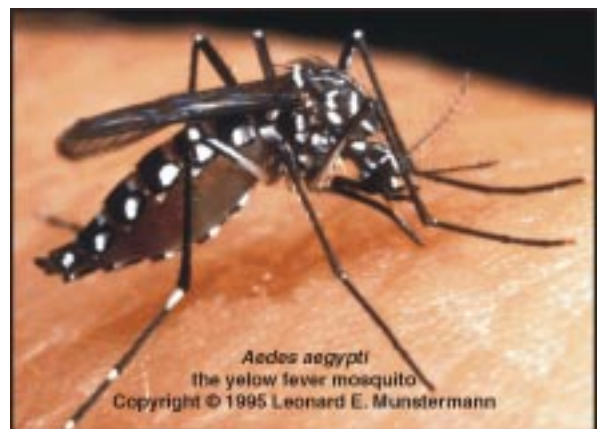
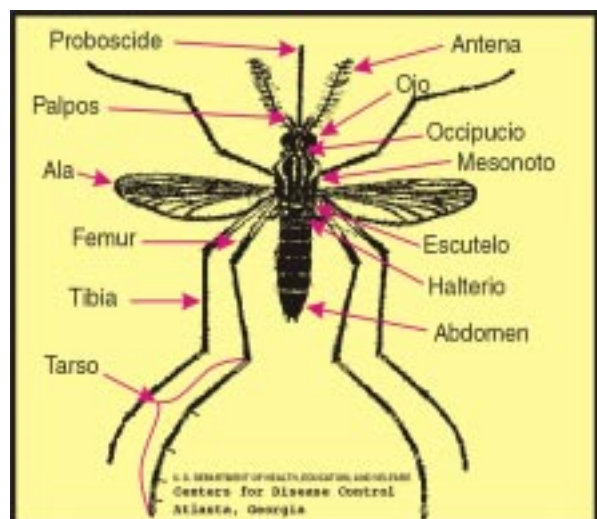


Figura 4
Diagrama del Mosquito Adulto



El ciclo de vida de *A. aegypti* comprende: el huevo, cuatro estadios larvales, un estadio de pupa y el adulto (Figura 5)

El *A. aegypti* es principalmente una especie «doméstica», cuyas hembras se alimentan principalmente de sangre humana o de animales domésticos. Infesta recipientes naturales o artificiales que se encuentran en casas o cerca de poblados humanos. Raramente se encuentra a más de 100 metros de una casa, aunque se han reportado excepciones, debido a esta estrecha relación con el hombre el *A. aegypti* es esencialmente un mosquito urbano. Sin embargo, en Brasil, México y Colombia han reportado significativas infestaciones rurales, en algunas oportunidades a muchos kilómetros del centro urbano y cerca a la ruta vehicular. El *A. aegypti* aparentemente invade áreas rurales en estadio de huevo o larva, a través de recipientes domésticos pueden ser transportados a lugares habitados de zonas rurales en depósitos de agua.

El *Aedes aegypti* es un mosquito que se encuentra en las regiones tropicales y subtropicales de la tierra, generalmente dentro

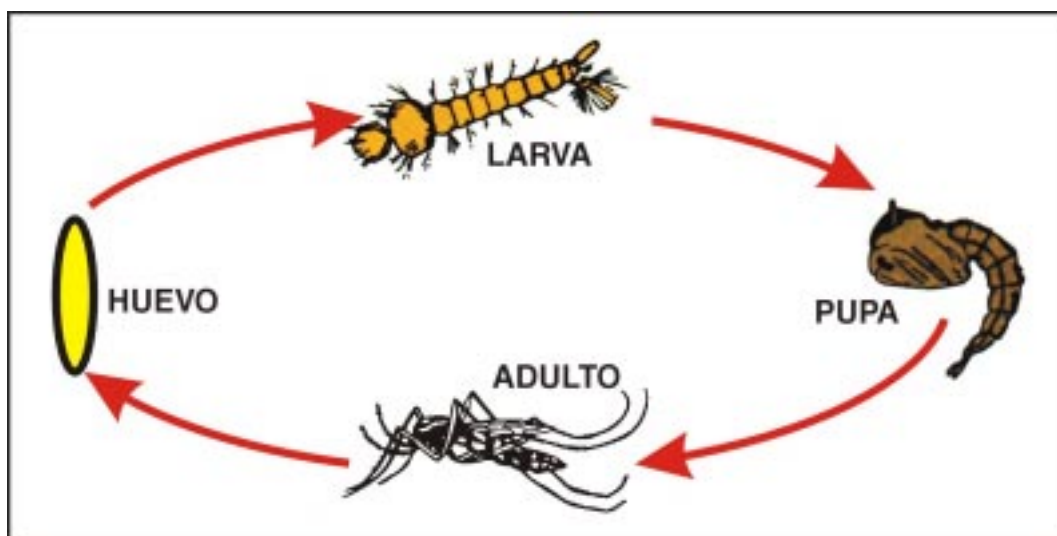
de los límites de 35° de latitud sur, que corresponde más o menos a una temperatura promedio de 10° C. Se les ha encontrado hasta 45° de latitud norte, pero se ha asumido que se trata de invasiones que ocurren durante la estación cálida, pues no sobreviven durante el invierno. Se ha encontrado *Aedes aegypti* en esta área tropical desde el nivel del mar hasta los 2200 msnm en Colombia, en un sitio que la temperatura promedio era de 17° C²⁵.

La capacidad del mosquito a infectarse esta asociada a la picadura y su capacidad genética tiene una gran importancia epidemiológica para explicar algunas diferencias en los patrones de distribución geográfica¹⁵. Al estudiarse el *A. Aegypti*²⁶ en Tarapoto y compararse con la descripción que se hace del mismo en el manual de la OPS, se encuentran diferencias:

- a) Períodos de desarrollo más cortos.
- b) Marcada antropofilia y
- c) No existe selectividad exclusiva de recipientes para la ovipositora.

Esto explicaría en parte la alta capacidad de transmisión del *A. Aegypti*, en localidades de bajos niveles de infestación.

Figura 5
Ciclo de vida del *A. aegypti*



Encuestas domiciliarias efectuadas por el Programa de Control en el ámbito regional nos permiten saber que la especie continúa dispersándose y actualmente el *Aedes aegypti* se encuentra distribuido en la jurisdicción de 18 Direcciones de Salud: Tumbes, Piura, Sullana, Ucayali, Lambayeque, Bagua, San Martín, Jaén, Loreto, La Libertad, Madre de Dios, Ancash, Pasco, Huánuco, Junín Y Lima Norte, Este y Ciudad.

En las figuras 6 y 7 se representan las zonas del Perú donde se ha registrado *A. aegypti* y se muestra también los lugares donde se presentan casos de dengue.

Los índices de infestación del *A. aegypti* en el Perú son variables, dependiendo de la estación y medidas de control implementadas. Algunas Direcciones de Salud han registrado índices aédicos por debajo de 2% y otras mayores del 16%. En 1984 por ejemplo se presentaron índices aédicos de 10,75 % y 9,1% en Loreto y Huánuco respectivamente. Sin embargo todos estos índices cambian según las medidas de control utilizadas y lo importante es comparar el número de departamentos y distritos comprometidos en cada año. En el año 2000 se ha identificado *A. Aegypti* en Lima en 09 localidades de 3 distritos lo que constituye una novedad.

Figura 6
DISTRIBUCION DEL *Aedes aegypti* Y PRESENCIA DEL DENGUE
PERÚ - 2000



Figura 7
DISPERSION DEL *Aedes aegypti*
PERU - 1998



CICLO DE TRANSMISION

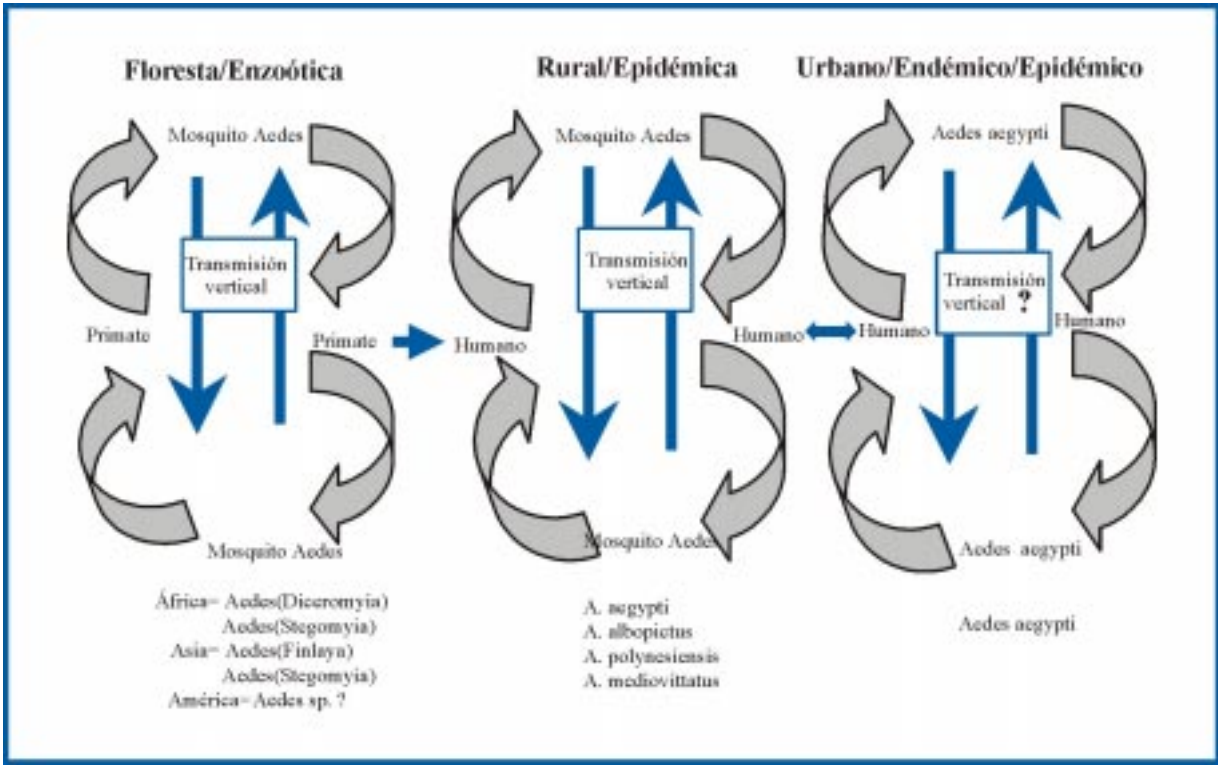
La transmisión está constituida por el ciclo mosquito-hombre-mosquito. Estudios de campo han evidenciado un ciclo de transmisión enzoótico primitivo donde participan mosquitos *Aedes* de las copas de los árboles y primates inferiores en los bosques lluviosos de Asia y África (Figura 08), la información actual sugiere que los virus no se mueven regularmente fuera del bosque hacia las áreas urbanas. Un ciclo de transmisión epidémica puede ocurrir en comunidades rurales o islas, donde la po-

blación humana es pequeña y el virus introducido rápidamente infecta la mayoría de individuos susceptibles en estas áreas, incrementa la inmunidad del grupo ocasionando que el virus desaparezca de la población.

El ciclo de transmisión más importante desde el punto de vista de salud pública es el ciclo endémico/epidémico en grandes centros urbanos de los trópicos. Los virus son mantenidos en un ciclo *A.aegypti*–humano–*A.aegypti* con períodos epidémicos y frecuentemente cocirculan varios serotipos virales en la misma ciudad (hiperendemicidad)

Luego que una persona es picada por un mosquito infectado, el virus lleva un período de incubación de 3 a 14 días (promedio 4 a 7 días), después de los cuales la persona puede experimentar fiebre de inicio agudo acompañada de una variedad de signos y síntomas inespecíficos. Durante este período febril agudo el virus circula en sangre periférica. Si otro mosquito *A. aegypti* pica a la persona enferma durante el estadio virémico febril, estos mosquitos pueden infectarse y subsecuentemente transmitir el virus a otras personas no infectadas.

Figura 8
CICLO DE TRANSMISION DEL DENGUE



EL HUESPED

Existen solamente tres huéspedes naturales para el virus del dengue: El hombre, algunos primates y los mosquitos *Aedes*. Sin embargo, los seres humanos son los únicos capaces de expresar clínicamente la infección por virus dengue.

En el organismo humano luego de una infección por cualquiera de los serotipos del dengue aparece una inmunidad que dura toda la vida. Podemos encontrar anticuerpos, que impiden la aparición de un nuevo cuadro clínico

al mismo serotipo que produjo la infección, por lo cual se le llama anticuerpo neutralizante. Así estos anticuerpos se comportan como homólogos si existe una posterior infección a un serotipo igual al de la infección anterior y se comportan como heterólogos con respecto a los otros serotipos del dengue.¹⁵

El comportamiento de la inmunidad es diferente según sean anticuerpos homólogos o heterólogos en una segunda infección. A diferencia de los anticuerpos homólogos, los anticuerpos heterólogos protegen contra una segunda infección pero por un tiempo corto.

Como consecuencia de esto una infección entre los 2 y 9 meses producido por un serotipo distinto origina una forma modificada, más benigna y de corta duración de la enfermedad. Sin embargo, esta misma circunstancia, es decir, una segunda infección por otro serotipo, mas allá de los nueve meses, produce una enfermedad mucho más grave que la primera²⁷

Existen dos patrones de respuesta sérica a la infección aguda por dengue: primaria y secundaria. La respuesta primaria se ve en individuos que no son inmunes a los flavivirus, es decir, que nunca han sido infectados o que nunca han sido vacunados contra la fiebre amarilla por ejemplo. En este tipo de infección los títulos de anticuerpos se elevan lentamente hasta un nivel no muy alto. En cambio en la respuesta de patrón secundario, que sucede en individuos que tienen una infección previa a flavivirus, y tienen una infección aguda de dengue, los títulos de anticuerpos²³ se elevan rápidamente hasta altos niveles.

Los anticuerpos IgM contra el virus dengue son producidos transitoriamente tanto en la infección primaria como en la secundaria y su detección indica una infección activa o reciente. Los anticuerpos IgG contra el dengue también se producen tanto en la infección primaria como la secundaria, pero la cantidad producida en la secundaria es mucho mayor que en la primaria²³.

FACTORES DE RIESGO DH/SSD

Durante muchos años se ha debatido acerca de la patogenia de la enfermedad producida por el virus del dengue en su forma de dengue hemorrágico y síndrome de shock. La evidencia apunta a que existe un proceso inmunológico en la génesis patogénica, sin embargo, a la luz de la experiencia cubana se ha emitido una hipótesis referida a la participación de otros factores en la interrelación

huésped-parásito. Esta hipótesis tiene una relación directa con los factores de riesgo para la presentación de las formas graves de la enfermedad. Kouri y colaboradores emitieron la siguiente “Hipótesis Integral”.²⁸

Para la aparición del dengue hemorrágico/síndrome de shock por dengue, es necesario que coexistan factores de tres tipos: epidemiológicos; virales; individuales (Figura 09).

A. Factores epidemiológicos:

Entre los factores de riesgo epidemiológicos necesarios para la aparición de una epidemia de DH/SSD están:

- 1. Presencia de una masa crítica de población susceptible.-** Esta masa es la población que posee anticuerpos heterólogos. En nuestro país ha estado circulando en los últimos 10 años el serotipo 1, y desde hace 5 años el serotipo 2. Por lo tanto, existe una gran masa de la población que posee anticuerpos antiserotipo 1 y antiserotipo 2. Algunas investigaciones efectuadas por grupos de epidemiólogos y aún no publicadas señalan que en algunas ciudades importantes de la selva (Pucallpa, Tarapoto), la proporción de población que posee anticuerpos contra el dengue llega a más del 50%.
- 2. Presencia de alta densidad del vector.-** La forma de calcular la importancia de la densidad de infestación del *A. Aegypti*, en un lugar determinado, es hacerlo a través del llamado *Índice aélico*, que es una cantidad expresada en porcentaje. Convencionalmente índices aélicos por debajo de 2% no significan riesgo de transmisión, pero por encima de 5% el riesgo de transmisión es inminente. Los índices de infestación del *A. aegypti* en el Perú, durante los últimos 10 años han sido siempre variables, dependien-

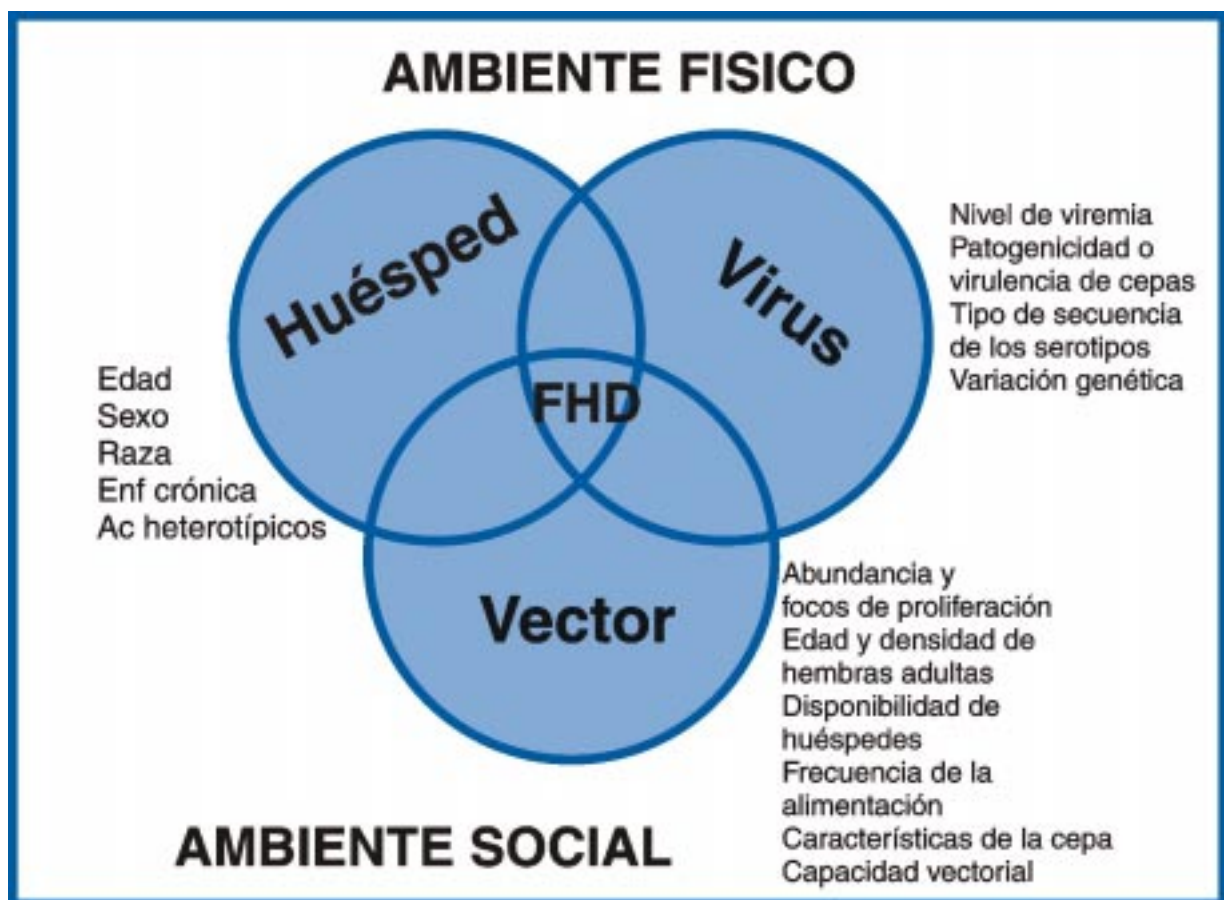
do de la estación y medidas de control implementadas.

3. **Intervalo de tiempo entre dos infecciones.-** Por la existencia de la inmunidad relativa de los anticuerpos heterólogos, es necesario que el intervalo tenga como mínimo 9 meses, y como máximo aún no existe aún consenso. La experiencia cubana, refiere que el intervalo debe ser entre 2 y 5 años.

4. **Secuencia del virus infectante.-** Para que exista este factor de riesgo debe existir una segunda infección. En la experiencia cubana la primera infección debe ser virus Dengue 1 y la segunda infección debe ser virus Dengue 2.

5. **Alta circulación del virus.-** Esta alta circulación resulta en una alta tasa de ataque y en consecuencia alto número de personas enfermas.

Figura 9
FACTORES DE RIESGO SEGUN KOURI
CUBA - 1981



B. Factores virales:

Entre los factores de riesgo virales necesarios para la aparición de una epidemia de DH/SSD están:

- 1. El serotipo que está circulando.-** El serotipo es de una importancia grande, pues según la literatura quien mayor presencia relativa ha tenido en la presentación de DH/SSD es el virus Dengue 2, aunque con los otros serotipos también se han descrito epidemias de dengue hemorrágico.
- 2. La virulencia de la cepa circulante.-** Para algunos autores, el factor de riesgo más importante para la presentación de DH/SSD es la patogenicidad o “virulencia” de la cepa²⁹, de tal manera que las cepas originarias del Asia se han asociado con grandes epidemias y algunas cepas podrían tener la capacidad de causar enfermedad hemorrágica, a diferencia de algunas cepas nativas americanas cuya infección secundaria por dengue 2 no causa DH/SSD según reporta Watts y colaboradores en el Perú.³⁰

C. Factores individuales:

Entre los factores de riesgo individuales necesarios para la aparición de una epidemia de DH/SSD están:

- 1. La edad.-** En la experiencia cubana, la edad de mayor riesgo, la constituyó aquel grupo que está por debajo de los 15 años.

- 2. La raza.-** La raza juega un papel importante, siendo los de raza negra los que aparentemente están protegidos. En una serie presentada en Cuba en el Hospital “William Soler” se encontró que de 123 niños con DH/SSD (grado III y IV), 86% fueron blancos y solo 6% negros. Asimismo en los adultos el 81% fueron blancos

- 3. Preexistencia de anticuerpos al virus del dengue.-** Como reportó Halstead, la preexistencia de anticuerpos es factor de riesgo más importante para DH/SSD y fue reiteradamente encontrado en los brotes cubanos. El 98% de pacientes adultos y niños exhibieron una respuesta serológica secundaria.

- 4. Enfermedad Crónica.-** En Cuba se identificó que el asma, anemia de células falciformes y posiblemente diabetes mellitus como factores de riesgo del individuo para formas severas de dengue. En Cuba la proporción de casos fatales de DH/SSD en los pacientes con asma fue el doble que los pacientes sin asma.

- 5. Estado Nutricional.-** Los cubanos lograron demostrar con grupos comparativos y análisis estadísticos que la presencia de un buen estado nutricional facilitaría la presentación de formas graves de la enfermedad.

III Patogénesis

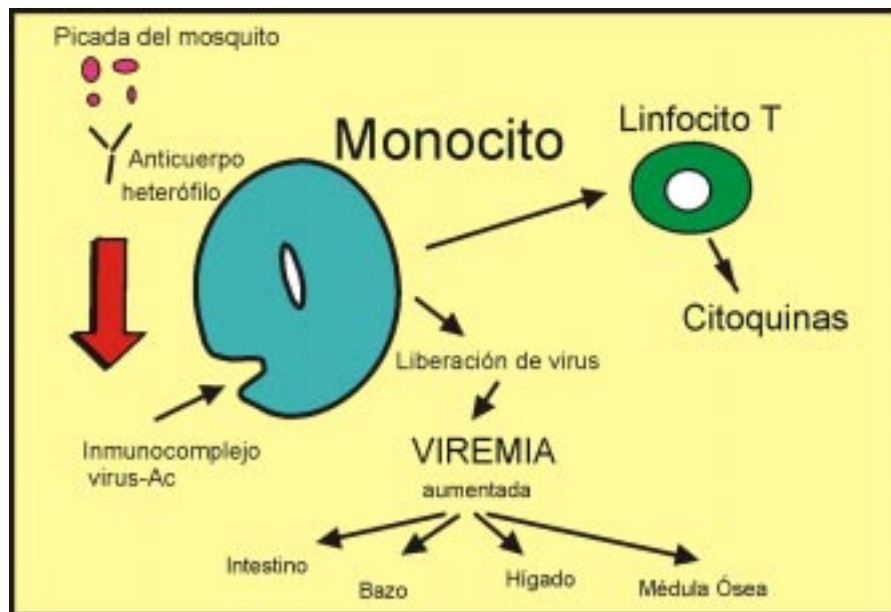
Los mecanismos inmunopatológicos del DH y de su forma más severa, el síndrome de shock por dengue (SSD) son todavía objeto de controversia; sin embargo, existen 2 teorías que no se excluyen mutuamente, las que tratan de explicar los cambios patogénicos que ocurren en estas dos entidades.

La más aceptada es conocida como la teoría de la infección secundaria o hipótesis de inmunidad amplificada propuesta por Healed³¹. Según esta teoría los anticuerpos que genera la infección por un serotipo dado serían capaces de prevenir la reinfección con esta cepa particular, y otros serotipos podrían no ser bloqueados; no obstante los anticuerpos induci-

dos por una infección previa con el virus dengue podría facilitar la captación por las células fagocíticas del virus con serotipo diferente. La infección secuencial con diferentes serotipos en la presencia de anticuerpos no neutralizantes se ha asociado fuertemente con DH / SSD, particularmente la infección secundaria con serotipo 2 y 3. Casos de DH/SSD también han sido documentados raramente en pacientes con infección primaria.^{32, 33}

Otra teoría asume que el virus dengue varía genéticamente como resultado de la presión de selección luego de sus múltiples replications en humanos y mosquitos, existiendo asimismo cepas que tienen gran potencial para generar epidemias.^{34, 35, 7}

Figura 10
FISIOPATOLOGIA DEL DENGUE HEMORRAGICO
FENOMENO DE INMUNOAMPLIFICACION



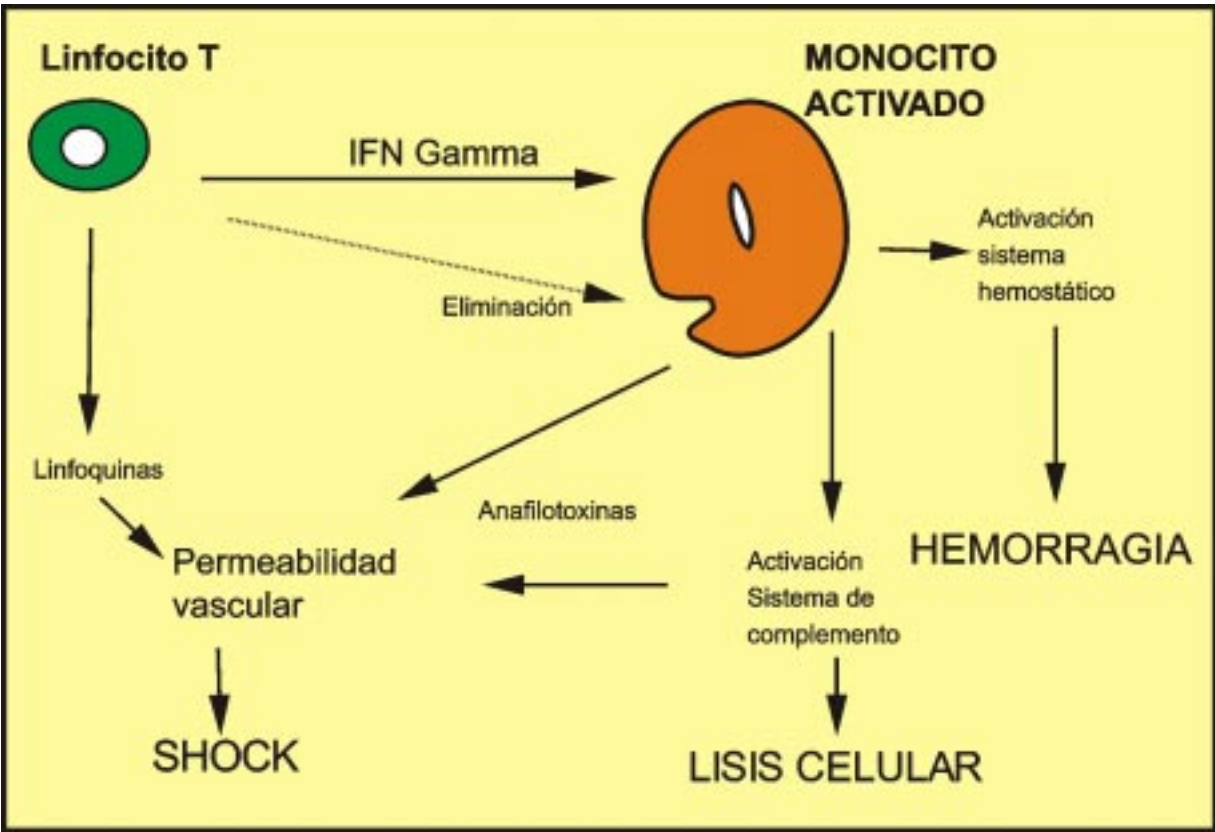
Tomado de Martínez E. Dengue y dengue hemorrágico

La célula blanco del virus del dengue es el monocito o fagocito mononuclear, en cuyo interior se produce la replicación viral. Durante la infección primaria en cuanto ingresa el virus al huésped susceptible se une a receptores de superficie del monocito e ingresa dentro de la célula donde se multiplica, pero cuando se produce una infección secundaria (de un serotipo distinto a la infección primaria) los virus se unen a anticuerpos heterófilos no neutralizantes formando un complejo virus dengue-anticuerpo (IgG) el cual se une al receptor Fc de la superficie celular que facilita su ingreso dentro de la célula y ocasiona una alta replicación viral, elevada viremia y la agre-

sión del virus a una gran cantidad de células (Figura 10) mediante un fenómeno denominado **inmunoamplificación** o amplificación dependiente de anticuerpos¹⁶.

Esta respuesta inmune ocasiona la activación de linfocitos T y monocitos mediante la producción de linfoquinas tales como interferón gamma (INF g), factor de necrosis tumoral alfa (TNF a) y otras interleuquinas produciendo hemorragia, lisis celular y fundamentalmente el incremento de la permeabilidad capilar como evento crucial en las manifestaciones clínicas del DH/SSD.³⁶ (Figura 11)

Figura 11
FISIOPATOLOGIA DEL DENGUE HEMORRAGICO
ACTIVACION DE LINFOCITOS Y MONOCITOS



IV Anatomía patológica

No hay lesiones patognomónicas de dengue y las descripciones de las alteraciones observadas en dengue se refieren principalmente a los casos de DH/SSD. En necropsias de pacientes fallecidos por esta enfermedad, se observan hemorragias: cutáneas, del tracto gastrointestinal, del septum interventricular del corazón, del pericardio, de los espacios subaracnoideos y de la superficie de las vísceras. Los derrames en cavidad abdominal y espacio pleural contienen alta concentración de proteínas, con predominio de albúmina, y poco contenido hemorrágico.

Microscópicamente, se encuentra edema perivascular y pérdida de la integridad de las uniones endoteliales. Antígenos de dengue pueden encontrarse en la superficie endotelial, pero no ocurre aparentemente daño de los vasos sanguíneos o células endoteliales.

En los nódulos linfáticos y bazo hay proliferación linfoplasmocitaria con gran actividad celular y necrosis de los centros germinativos. En la médula ósea ocurre bloqueo de la maduración megacariocítica y de otras líneas celulares. En el hígado se observa hiperplasia, necrosis hialina de células de Kupffer y pre-

sencia en los sinusoides de células mononucleares con citoplasma acidófilo y vacuolizado, semejante a los cuerpos de Conchilian (apoptosis), que recuerdan el aspecto encontrado en la fiebre amarilla. Los hepatocitos presentan gran variedad de esteatosis y necrosis mediozonal.

Los riñones tienen glomerulonefritis relacionada probablemente a depósitos de inmunocomplejos en la membrana basal glomerular.

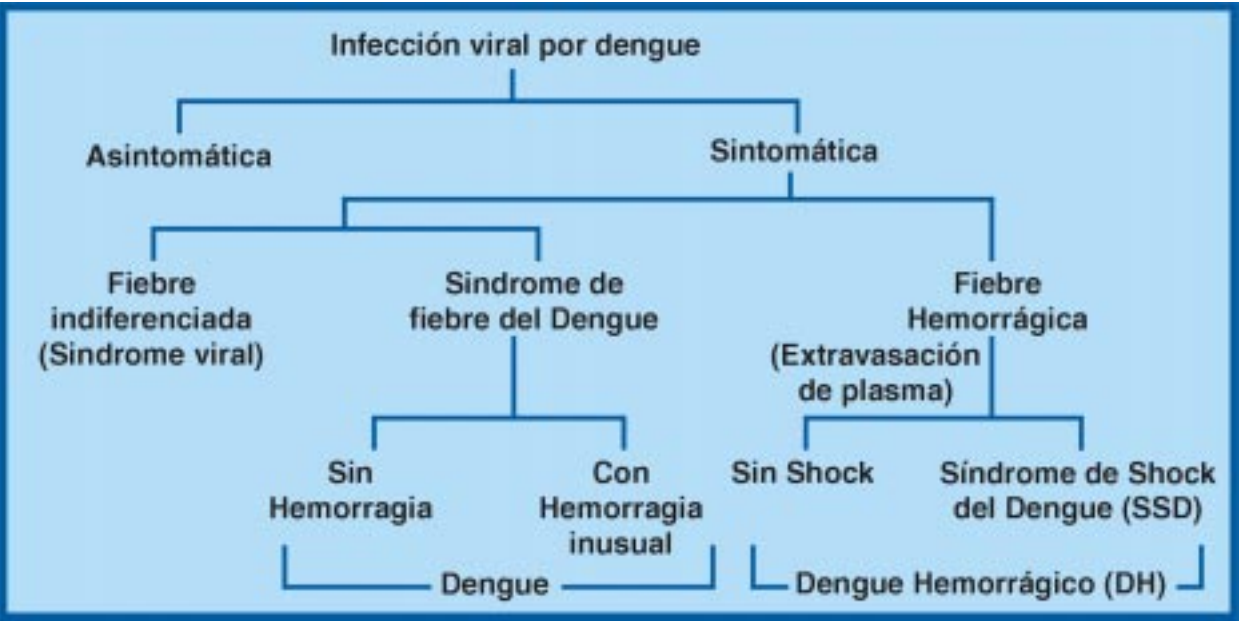
En el cerebro, se ha observado edema y hemorragia pero ningún cambio asociado con encefalitis. No obstante se ha aislado virus del dengue de líquido cefalorraquídeo y del cerebro, asimismo producción de anticuerpos intratecales lo cual sugiere que en ocasiones el virus puede atravesar la barrera hematoencefálica.

Los hallazgos de 72 necropsias en niños fallecidos por DH/SSD durante la epidemia de 1981, muestran que no hubo patrón único de alteraciones anatomopatológicas, se encontró congestión, hemorragia, edema, necrosis y menos frecuentemente inflamación. Ninguno de los hallazgos fue patognomónico.

V Aspectos clínicos

El espectro clínico de infección por virus dengue varía desde una infección asintomática a una enfermedad severa y fatal, dependiendo del ambiente epidemiológico en el cual un virus específico circula en un vector adecuado y en una población susceptible.^{37,38} El período de incubación varía de 3 a 14 días, pero en la mayoría de los casos es de 4 a 6 días, siendo muy variable³⁹. En niños, la infección primaria por dengue se presenta a menudo como un síndrome febril indiferenciado.⁴⁰ La infección por virus dengue puede ser didácticamente clasificada en 3 grupos (figura 12):

Figura 12
CUADRO CLINICO DEL DENGUE



- Las infecciones asintomáticas
- Fiebre del dengue, subdividido en fiebre indiferenciada y fiebre de dengue clásico
- Fiebre hemorrágica del dengue y síndrome de shock por dengue.

Existen cuadros menos frecuentes como hepatitis y compromiso del sistema nervioso central.³²

La enfermedad causada por el virus dengue suele ser de evolución benigna, manifestándose

en forma variable en severidad e intensidad en los diferentes grupos etáreos. Los lactantes y niños en edad escolar pueden desarrollar fiebre no diferenciada con erupción maculopapular,^{41,42} de tipo morbiliforme y distribución centrifuga; en el grupo de (escolares) y adultos generalmente el cuadro clínico se presenta como un síndrome febril inespecífico o pueden presentar los signos y síntomas de la enfermedad clásica incapacitante.^{43,44}

FIEBRE DEL DENGUE:
DENGUE CLASICO

La forma clásica tiene un inicio abrupto con fiebre alta (39° – 40°C), cefalea severa, dolor retroocular, dolores musculares, articulares, y erupción cutánea. Las hemorragias de la piel (con prueba del torniquete positivo, petequias o ambas) no son infrecuentes.^{39, 45} La tasa de mortalidad entre estos casos es extremadamente baja.

Muchas epidemias de fiebre por dengue se asocian a complicaciones hemorrágicas tales como epistaxis, hemorragia gingival, hemorragia gastrointestinal (signo de mal pronóstico), hematuria e hipermenorrea. En raras ocasiones una hemorragia grave a causado la muerte. Es importante diferenciar los casos de dengue con hemorragia inusual de los casos de dengue hemorrágico.

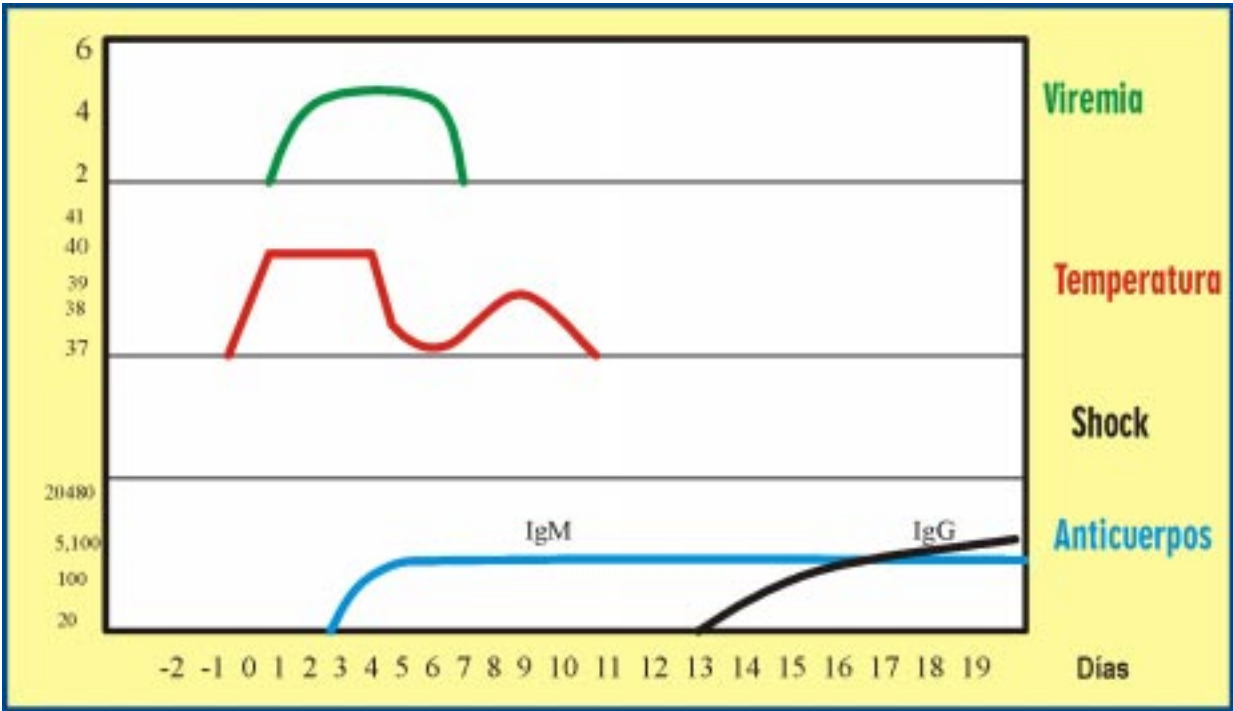
Cuadro N° 2
Signos y Síntomas más frecuentes en el
Dengue - Centro Médico Naval
Iquitos 1990

Signos y síntomas	Nº	%
Fiebre	207	95.4
Cefalea	199	91.7
Malestar	177	81.6
Mialgia	173	79.7
Lumbago	170	78.3
Artralgia	168	77.4
Escalofríos	167	77.0
Anorexia	149	68.7
Náuseas	110	50.7
Mareo	80	36.9
Adenopatía ^A	54	33.5
Dolor ocular	63	29.0
Prurito	43	19.8
Astenia	43	19.8
Alteraciones del gusto	40	18.4
Erupción cutánea	27	12.4
Hemorragia gingival	14	6.5
Epistaxis	6	2.8
Flujo menstrual excesivo ^B	5	5.0

^A N° de pacientes examinados = 161

^B N° de pacientes examinados = 101

Figura 13
FIEBRE POR DENGUE (FD)



En el Cuadro N°2 se muestran los signos y síntomas de los casos que cumplieron los criterios de diagnóstico clínico de dengue, examinados en el Centro Médico Naval de Iquitos ($n = 217$, excepto donde se indica) Iquitos, Perú, 1990.

Por ejemplo en aquella ocasión el 6.5% presentó hemorragia gingival y casi el 3% epistaxis, por lo tanto el hallazgo de trastornos hemorrágicos no es una condición rara.

En el examen clínico se puede encontrar micropoliadenopatía, y menos frecuentemente hepatomegalia. La fiebre suele tener una duración de 2 a 7 días, y tiene un comportamiento bifásico (Figura 13), debido a que durante los 3 a 5 primeros días se presenta fiebre alta, coincidiendo con la fase de viremia (se puede tomar muestra para cultivo viral). Esta fase es seguida por un período de desfervescencia con remisión temporal de la fiebre para reaparecer en menor intensidad, esta etapa es seguida por la recuperación completa del paciente en la fiebre por dengue. Los títulos de Ig M en la FD se elevan a partir del 5to día, y se produce tanto en la infección primaria y secundaria; su detección evidencia infección activa o reciente. La IgG también es producida en infección primaria y secundaria, elevándose los títulos a partir del 13vo día, sin embargo, en la infección secundaria se elevan más tempranamente y en mayor cantidad.

DENGUE HEMORRAGICO Y SINDROME DE SHOCK POR DENGUE

Dengue hemorrágico

Para el diagnóstico del dengue hemorrágico la OMS recomienda que los siguientes criterios deben estar presentes:

- I. Fiebre o antecedente reciente de fiebre
- II. Manifestaciones hemorrágicas, que incluyan

por lo menos una de las siguientes:

1. Prueba del torniquete positivo
2. Petequias
3. Equimosis o púrpura
4. Hemorragia de las mucosas, tracto gastrointestinal, lugares de punción u otros.

III. Trombocitopenia ($100,000/\text{mm}^3$ ó menos)

IV. Extravasación de plasma debida al aumento de permeabilidad capilar que se manifiesta por al menos uno de los siguientes signos:

1. Hematócrito inicial $\geq 20\%$ (por encima del correspondiente a esa edad, sexo y población)
2. Descenso $\geq 20\%$ después del tratamiento; o
3. Signos habitualmente asociados a la extravasación de plasma: derrame pleural, ascitis o hipoproteinemia.

Es importante mencionar que muchas veces es difícil evaluar a los pacientes con el hematocrito. Cuando aparece un paciente con compromiso hemorrágico usualmente no se tiene el dato basal del hematocrito, sin embargo puede servir para la evolución del paciente.

PRUEBA DEL TORNQUETE O LAZO

Insuflar el manguito del tensiómetro hasta una presión media entre la presión diastólica y la sistólica durante 5 minutos y luego desinflar o usar una ligadura durante el mismo tiempo. Si aparecen 3 o más petequias por cm^2 o veinte (20) o más petequias por pulgada cuadrada ($2.5 \times 2.5 \text{ cm}$) en el antebrazo o la mano, la prueba es positiva.

Síndrome de shock por dengue⁴⁶ :

Los cuatro criterios anteriores, más evidencia de colapso circulatorio, que se manifiesta por todos los siguientes síntomas:

- Pulso rápido y débil
- Presión diferencial disminuida (20 mmHg ó menos) o bien hipotensión ortostática
- Piel fría y húmeda y alteración del estado mental.

Clasificación de la severidad del dengue hemorrágico.

En el dengue hemorrágico característicamente se pueden identificar 3 etapas:

1. Etapa febril,
2. Etapa crítica y
3. Etapa de recuperación

Etapa febril:

Tiene las mismas características que el dengue clásico, es imposible distinguir los pacientes que evolucionarán a dengue hemorrágico. Los signos y síntomas se presentan como siguiendo la siguiente cronología:

De 0 a 48 horas:

- Fiebre - Exantema
- Cefalea - Discreto dolor abdominal
- Dolor “detrás de los ojos” - Diarrea (infrecuente)
- Dolor de músculos y articulaciones

Al final del 2do día y comienzo del 3er día. :
(En esta fase aparecen algunos trastornos hemorragíparos)

- Prueba del torniquete positiva
- Petequias - Sangrado por venipuntura
- Epistaxis - Hematuria
- Gingivorragia - Vómitos con sangre

Etapa crítica (3 a 5 días en niños, 4 a 6 días en adultos)

El paciente luego de haber estado febril experimenta una aparente mejoría, para luego evolucionar de la siguiente manera:

- Caída de la fiebre - Ascitis
- Dolor abdominal - Vómitos (más frecuentes).
- Derrame pleural - Elevación del hematócrito

El grado de la severidad del dengue

Grado I: Fiebre acompañada de síntomas inespecíficos, la única manifestación hemorrágica es la prueba de torniquete positivo.

Grado II: Sangrado espontáneo además de las manifestaciones de los pacientes en el grado I generalmente la forma de sangrado en zonas de venipuntura.

Grado III: Insuficiencia circulatoria manifestado por el pulso rápido débil, reducción de la presión e hipotensión con piel pegajosa y fría.

Grado IV: Choque profundo con presión sanguínea y pulso no detectables.

La trombocitopenia con hemoconcentración intercurrente marca la diferencia entre los grados I y II del dengue hemorrágico con el dengue clásico.

En la figura 14 se muestra la evolución de la viremia y temperatura semejante a lo que ocurre en la FD, sin embargo, luego del descenso brusco de la temperatura y la aparente mejoría, se agrega dolor abdominal intenso, aparece derrame pleural, ascitis y los vómitos son más frecuentes. Todo lo cual antecede el colapso cardiovascular por la fuga capilar.

Existen “signos de alarma» que anuncian la inminencia del shock y si el paciente recibe tratamiento con soluciones hidroelectrolíticas tiene mejor pronóstico, por lo que deben ser identificados precozmente. Lo más importante y peligroso en el dengue hemorrágico no son las hemorragias sino el shock, que puede presentarse con poca hemorragia y aún sin evidencia de sangrado externo.

Etapas de recuperación:

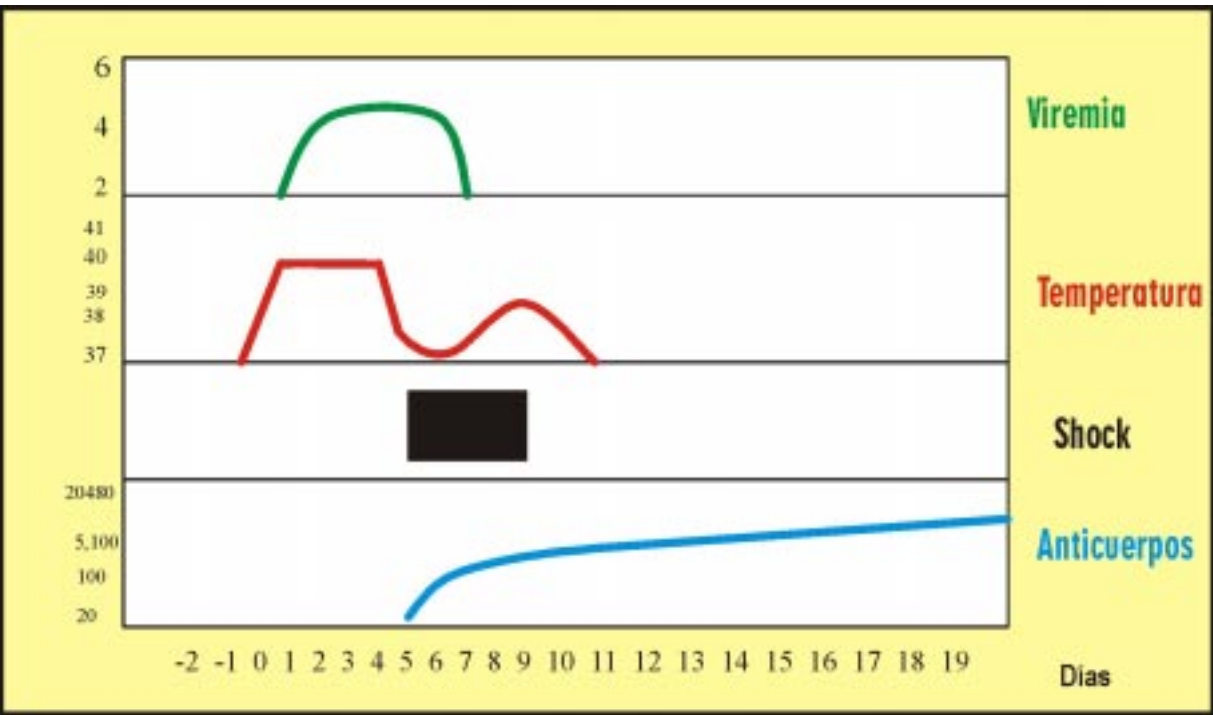
Durante la etapa de recuperación el sangrado

y los derrames disminuyen hasta desaparecer, se incrementa la diuresis y la función cardiovascular se normaliza. En esta etapa se debe la aparición de signos asociados a complicaciones infecciosas por bacterias (neumonía, sepsis). Asimismo puede aparecer el segundo exantema entre el sexto y décimo día.

FORMAS CLINICAS DE DENGUE CON AFECTACION VISCERAL⁴⁷

Se han reconocido tres condiciones clínicas, que de manera infrecuente puede presentar un paciente con dengue: encefalopatía, insuficiencia hepática aguda y la miocardiopatía aguda. En esto casos el paciente pueden no tener la evolución secuencial antes descrita sino principalmente las manifestaciones del órgano comprometido.

Figura 14
FIEBRE HEMORRAGICA POR DENGUE / SSD



VI Tratamiento de los pacientes con dengue

1. MANEJO DE PACIENTES CON DENGUE-FLUXOGRAMAS DE ATENCION

Para el adecuado manejo de pacientes con dengue hemorrágico se debe tener en cuenta tres criterios:

- La clasificación de gravedad sugerida por la OMS
- La capacidad de realizar exámenes diagnósticos en los pacientes sospechosos de dengue en sus formas clásica y hemorrágica
- Los niveles de atención donde se realiza el manejo de los pacientes

Clasificación de la severidad

Frente a casos sospechosos de dengue se debe tener en cuenta que puede tratarse de dengue clásico o dengue hemorrágico. Desde el punto de vista operacional **la diferencia entre ambos está dada por la presencia de trombocitopenia**, siendo el umbral sugerido por la OMS en 100 mil plaquetas por decilitro^a.

Capacidad de exámenes para diagnóstico

Existen dos criterios mínimos de diagnóstico

1. La prueba de torniquete

2. El recuento de plaquetas.

Niveles de atención

Existen tres niveles de atención de pacientes con dengue hemorrágico:

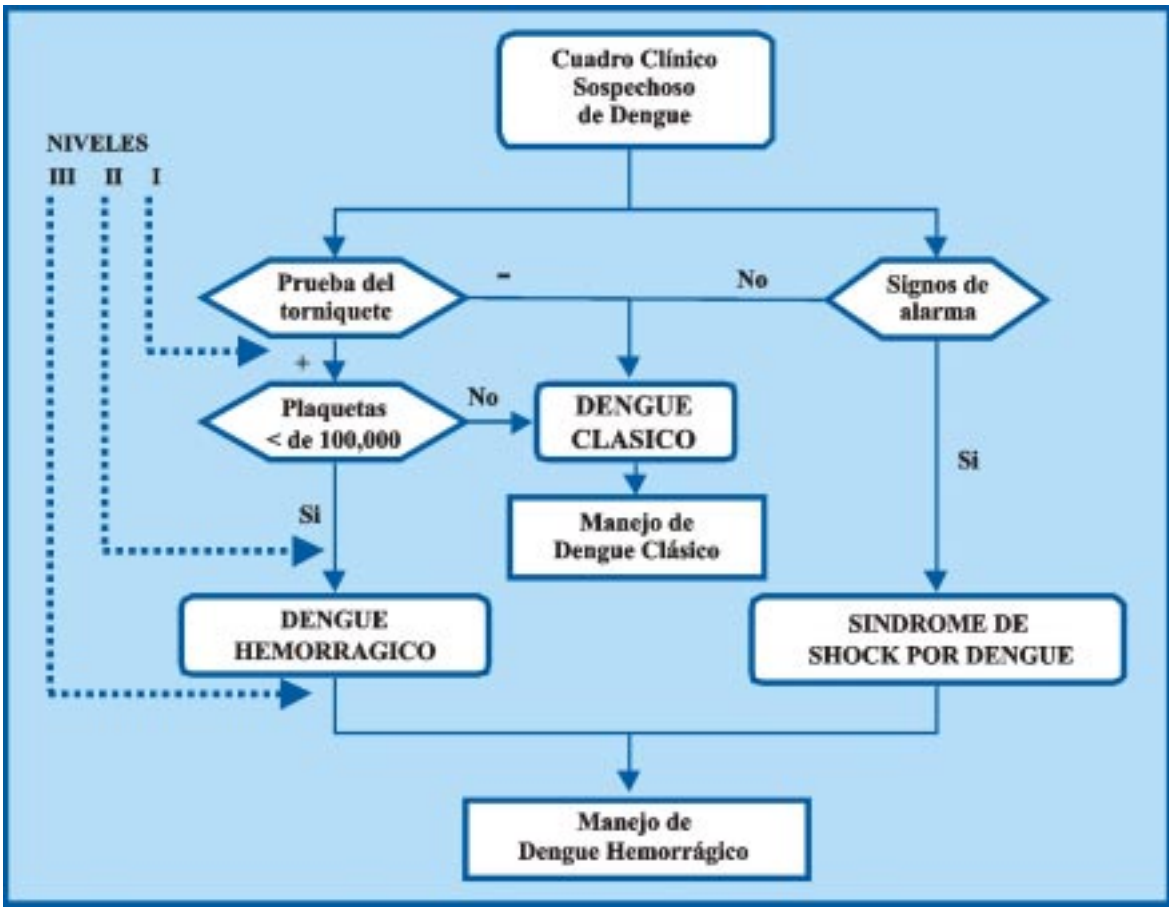
- El primer nivel de atención es aquel que cuenta solamente con personal de salud y cuya única posibilidad de diagnóstico en caso de sospecha de dengue hemorrágico es contar con un tensiómetro y solamente es capaz de realizar la prueba del torniquete.
- El segundo nivel de atención es aquel que cuenta, además de los mencionados en el primer nivel, con recursos mínimos de laboratorio, siendo indispensable un microscopio de luz para realizar el recuento de plaquetas.
- El tercer nivel de atención, es aquel que cuenta con recursos mas sofisticados y puede realizar además del recuento de plaquetas otros exámenes auxiliares y sobre todo puede realizar internamiento de pacientes que necesiten cuidados intensivos.

^a Se debe recordar que un criterio fundamental de diagnóstico de dengue hemorrágico es la demostración de la extravasación del plasma que se evidencia a través del aumento del hematocrito en 20% de los valores normales, sin embargo desde el punto de vista operacional es difícil establecer el valor inicial en estos pacientes. Es necesario que este dato sea monitorizado en los pacientes hospitalizados

Fluxograma Atención de pacientes con dengue

Ante la sospecha que un paciente presenta dengue deberá someterse al siguiente fluxograma de diferenciación clínica (figura 15) si el paciente es diagnosticado de dengue clásico aplicar el fluxograma de manejo de la figura 16. Si es diagnosticado de dengue hemorrágico aplicar el fluxograma de manejo de la figura 17:

Figura 15
FLUXOGRAMA PARA LA DIFERENCIACION CLINICA ENTRE DENGUE CLASICO Y DENGUE HEMORRAGICO



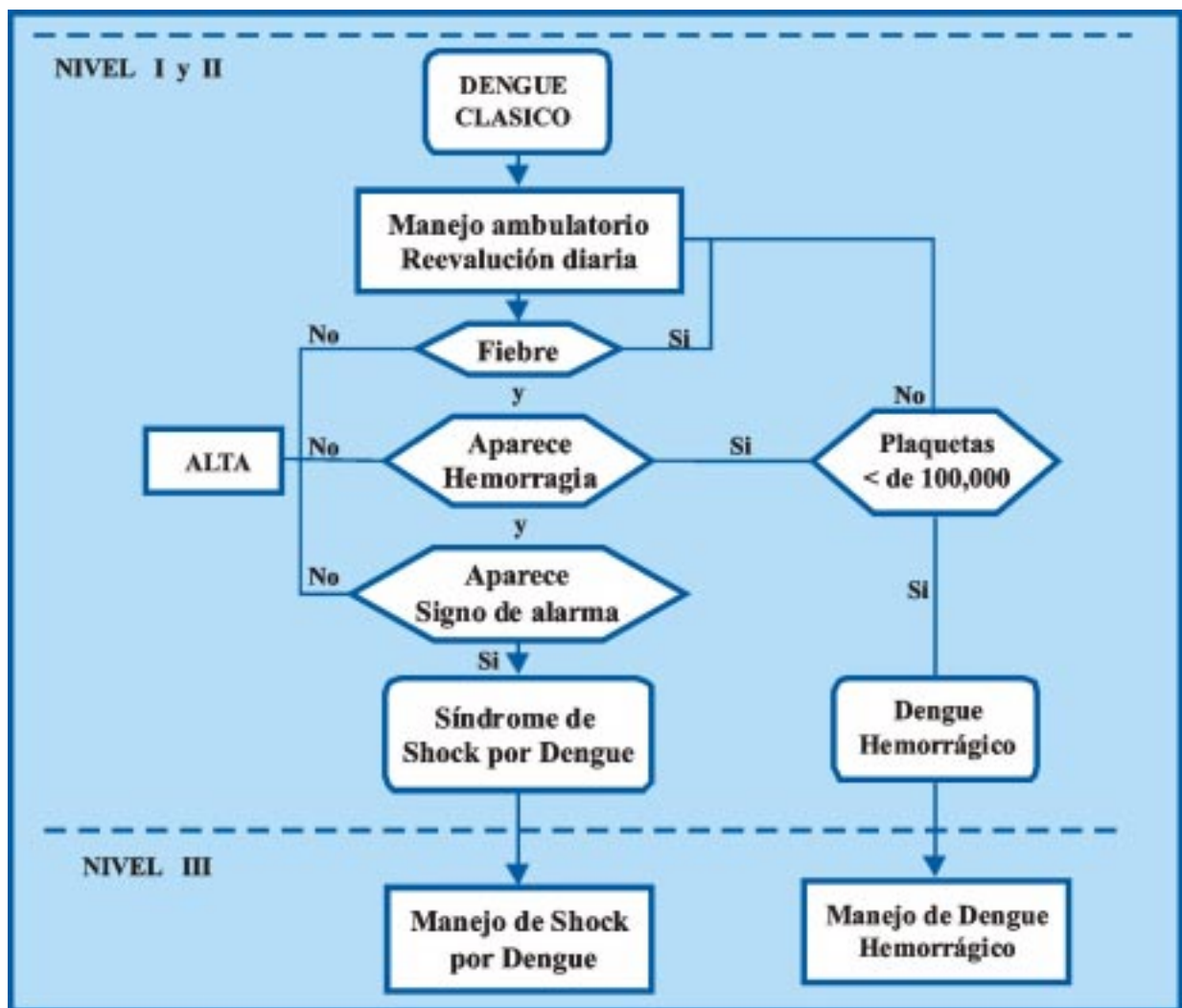
1. El paciente sospechoso de dengue puede ser examinado en cualquiera de los tres niveles de atención, buscando signos de alarma. Ante el hallazgo de uno de los SIGNOS DE ALARMA siguientes, el paciente debe ser derivado inmediatamente al tercer nivel de atención y debe ser manejado como síndrome de shock por dengue.

- Dolor abdominal intenso
- Hepatomegalia
- Distensión abdominal
- Vómitos frecuentes
- Diarrea acuosa
- Dolor torácico intenso

- Derrame seroso
- Postración excesiva
- Inquietud, somnolencia.
- Hipotermia y palidez marcada
- Diaforesis
- Cianosis

2. En caso que el paciente no presente signos de alarma, se le debe realizar la prueba del lazo.
 - Si la prueba de lazo es negativa, el paciente es sospechoso de dengue clásico y debe ser manejado como tal (Ver fluxograma de manejo de dengue clásico).
3. Si la prueba de lazo es positiva, el paciente debe ser derivado al segundo o tercer nivel para efectuar un examen de recuento de plaquetas
 - Con un valor de plaquetas por encima de 100 mil, el paciente es sospechoso de dengue clásico y debe ser manejado como tal (Ver fluxograma de manejo de dengue clásico).
 - El recuento de plaquetas con un valor menor de 100 mil es indicativo que el paciente es sospechoso de dengue hemorrágico, por lo tanto debe ser manejado en segundo o tercer nivel de atención dependiendo de las condiciones de disponibilidad de cama.
5. Recordar que el primer nivel de atención es aquel que solo tiene capacidad de realizar la prueba del torniquete por lo que los pacientes que necesiten otros servicios deben ser derivados a los otros niveles de atención

Figura 16
FLUXOGRAMA DE ATENCION DE PACIENTES CON DENGUE CLASICO



Fluxograma Atención de pacientes con dengue clásico (figura 16)

1. El paciente sospechoso de dengue clásico puede ser evaluado en los tres niveles de atención y debe ser manejado ambulatoriamente, pero son necesarias reevaluaciones diarias para detectar precozmente la severidad de un eventual dengue hemorrágico.
2. En cada reevaluación deben investigarse tres criterios:
 - a. La presencia de fiebre
 - b. La aparición de hemorragia
 - c. La aparición de signos de alarma
3. Si de estos tres criterios sólo está la fiebre, el paciente sigue siendo sospechoso de dengue clásico y es manejado ambulatoriamente con las reevaluaciones diarias respectivas.
4. Si en la reevaluación aparece sangrado, se le deriva al segundo o tercer nivel para realizar el recuento de plaquetas.
5. Si el recuento de plaquetas es mayor de 100 mil el paciente sigue siendo manejado como dengue clásico con las reevaluaciones diarias respectivas.
6. En el caso que las plaquetas sean menores de 100 mil el paciente entonces es sospechoso de dengue hemorrágico y debe ser manejado como tal (Ver fluxograma de atención de dengue hemorrágico).
7. Si en una reevaluación diaria el paciente presenta alguno de los signos de alarma, entonces es sospechoso de dengue hemorrágico y debe ser manejado con tal (Ver fluxograma de atención de dengue hemorrágico).
8. Recordar que el primer nivel de atención solo maneja dengue clásico y los casos de dengue hemorrágico debe ser derivados al segundo y tercer nivel de atención.

Fluxograma Atención de pacientes con dengue hemorrágico (figura 17)

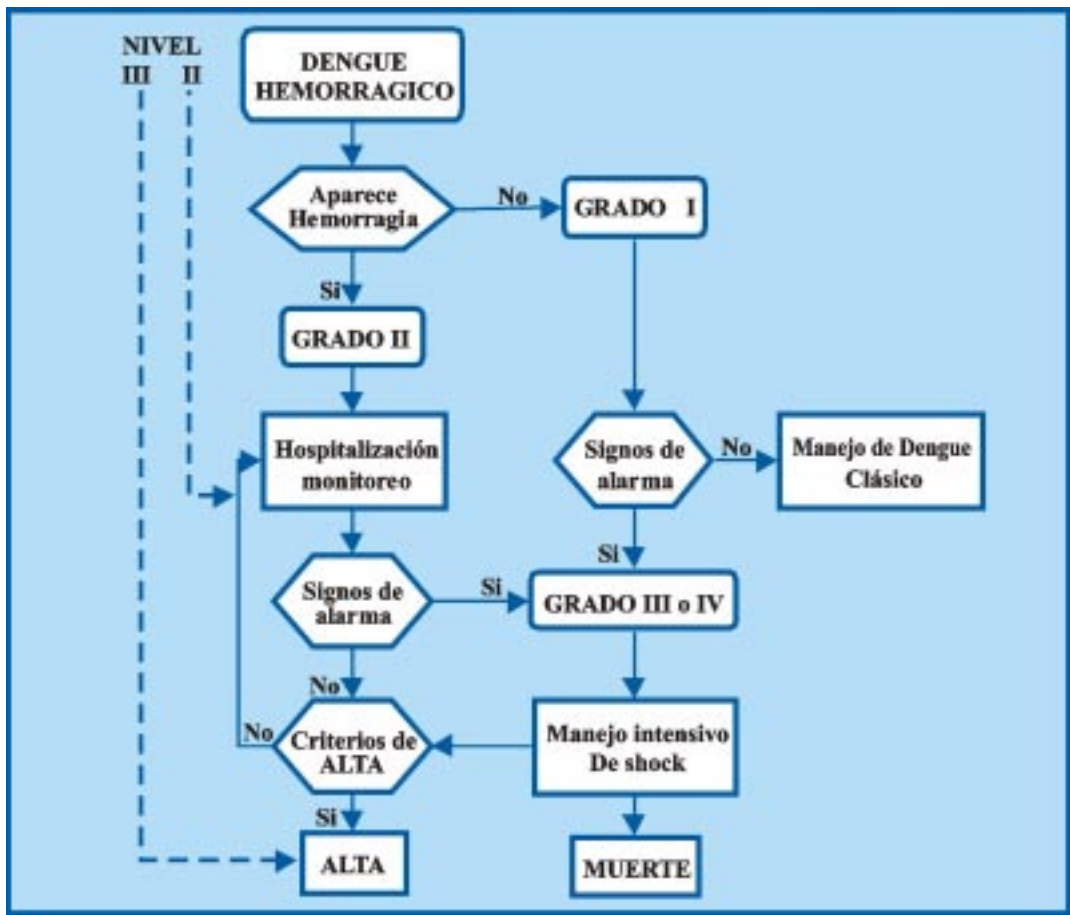
1. El paciente sospechoso de dengue hemorrágico DEBE ser evaluado solamente en segundo y tercer nivel de atención.
2. Luego de establecido el diagnóstico de dengue hemorrágico se debe verificar la presencia de sangrado en el paciente.

- Si no existe sangrado entonces el paciente tiene severidad Grado I. Es necesario verificar la ausencia de signos de alarma. Si esto es positivo el paciente debe ser manejado ambulatoriamente, como dengue clásico pero son necesarias reevaluaciones diarias (Ver fluxograma de manejo de dengue clásico)
 - La presencia de signos de alarma en un paciente diagnosticado grado I, lo convierte en paciente grado III o grado IV, por lo tanto debe ser manejado con cuidados intensivos.
3. Si el paciente presenta signos de sangrado (petequias, etc), el grado de severidad del paciente es del grado II, por lo tanto debe ser hospitalizado y monitoreado.
 4. El monitoreo de estos pacientes consiste en vigilar la aparición de signos de alarma
 5. En el monitoreo se debe evaluar además, los siguientes criterios de Alta:

- Mejoría clínica evidente (conciencia, apetito).
- Ausencia de fiebre durante 24 horas.
- Relación Hcto/Hb menor de 3.5
- Plaquetas mayor de 100 mil.
- Prueba de torniquete negativa.

6. El cumplimiento de todos estos criterios, da como resultado el alta del paciente
7. Si el paciente incumple alguno de ellos, se le debe seguir monitoreando.
8. Recordar que los pacientes con dengue hemorrágico deben ser atendidos única y exclusivamente en segundo y tercer nivel de atención
9. La atención de los pacientes en tercer nivel de atención debe contar con tres áreas:
 - Área de consulta ambulatoria (Pacientes Grado I)
 - Área de monitoreo (Pacientes Grado II)
 - Área de manejo de cuidados intensivos (Pacientes grado III y Grado IV)
10. El manejo de los pacientes en el Área de cuidados intensivos depende de la individualidad de cada caso. Es necesario tener los criterios mínimos de manejo sugeridos en este documento.

Figura 17
FLUXOGRAMA DE ATENCION DE PACIENTES CON DENGUE HEMORRAGICO



2. MANEJO TERAPEUTICO

Actualmente no se cuenta con una droga antiviral efectiva contra el dengue, tampoco se ha tenido éxito en desarrollar una vacuna eficaz contra los 4 serotipos de dengue. Se ha demostrado que el interferón alfa, administrado durante el comienzo de la enfermedad, es capaz de evitar la evolución hacia las complicaciones, pero este producto no es aplicable masivamente por razones de costo y disponibilidad, como se requiere en una epidemia.

TRATAMIENTO DE DENGUE CLASICO:

El manejo de la fiebre por dengue es ambulatorio con medicamentos sintomáticos y de soporte:

1. Descanso en cama es lo aconsejable durante

la fase aguda.

2. Antipiréticos. La Aspirina debe ser evitada, particularmente cuando hay fiebre hemorrágica. Este medicamento puede causar gastritis, sangrado y acidosis.
3. Analgésicos y sedantes muy leves pueden ser requeridos para calmar el dolor muscular.
4. Hidratación adecuada utilizando incluso suero de rehidratación oral .
5. Aconsejar a los pacientes sobre la presencia de SIGNOS DE ALARMA (VER LISTA DE SIGNOS DE ALARMA).

TRATAMIENTO DEL DENGUE HEMORRAGICO / SINDROME DE SHOCK POR DENGUE:

En el dengue hemorrágico, la extravasación del plasma es la principal complicación del proceso, generando efusión por serosas,

hemoconcentración, hipoproteinemia e hipovolemia con anoxia tisular, acidosis metabólica y muerte si esta condición no es recuperada prontamente.

TRATAMIENTO DEL DENGUE HEMORRAGICO GRADO I.

El tratamiento es ambulatorio, similar al manejo del dengue clásico, el paciente debe ser manejado siguiendo el fluxograma propuesto, monitorizando el estado de volemia. Vigilar el uso de salicilatos; puede utilizarse paracetamol. Se debe explicar a la familia las características de la enfermedad su probable evolución si se complica y cuales son los signos de alarma que deben ser vigilados.

TRATAMIENTO DEL DENGUE HEMORRAGICO GRADO II

El paciente debe ser hospitalizado en área de monitoreo y aplicar tratamiento similar al dengue clásico. En caso de **Sangrado** aplicar compresión local si el sangrado es leve. Si se presenta sangrado profuso y las plaquetas están muy bajas, puede considerarse la transfusión de plaquetas, **sin embargo la decisión de transfundir plaquetas estará orientada por el cuadro clínico y no por la cifra de plaquetas.**

Las colecciones de líquido serán manejados conservadoramente debido a que se resolverán al revertir los síntomas. Salvo cuando ocasionen dificultad respiratoria, deben ser drenados.

TRATAMIENTO DEL DENGUE HEMORRÁGICO GRADO III y GRADO IV

El paciente debe ser manejado en el área de cuidados intensivos.

Si se presentan signos de alarma, es inminente el shock por lo tanto debe colocarse una vía

intravenosa CENTRAL para la administración de cristaloides, puede utilizarse cloruro de sodio o lactato de Ringer.

El shock debe manejarse como en caso de shock hipovolémico, usando soluciones parenterales con la finalidad de expandir el volumen circulante efectivo que se encuentra depletado por acumulo en el tercer espacio. Si el shock es prolongado o recurrente y se prolonga mas de 12 a 24 horas, una vez que el paciente se encuentre normovolémico deberá manejarse cuidadosamente el aporte de fluidos para evitar la aparición de edema agudo pulmonar. No se recomienda el uso de corticoides⁴⁸.

Si el shock no responde a la reposición de volumen, considerar el uso de inotrópicos tales como dopamina o dobutamina.

Manejo de shock:

Evaluar

- a) Hipotensión en adultos: presión sistólica menor de 90 mmHg, debe considerarse las presiones de base que tengan los pacientes, aquellos con antecedentes de hipertensión arterial presiones mayores pueden representar hipotensión
- b) Hipotensión ortostática: valores normales de presión arterial y pulso en el decúbito y de pie o sentado hay variación en los valores basales, (caída en 10-20 mmHg, con un incremento de pulso en más de 15 latidos por minuto).
- c) Signos de hipoperfusión periférica: extremidades frías, cianóticas, con pulsos débiles e imperceptibles.

d) Estado mental alterado: Intranquilidad, somnolencia, letargia, confusión, como respuesta a una mala perfusión cerebral⁴⁹.

Iniciar el tratamiento por vía parenteral. Los objetivos a considerar en el manejo deben ser: (dependiendo de los recursos disponibles en el centro de atención).

1. Presión arterial sistólica > de 90 mmHg
2. Presión arterial media > 60 mmHg
3. Presión venosa Central = hasta 10 cm de agua.
4. Diuresis > de 0.5 cc/k/h
5. Saturación de Oxígeno mayor de 90%
6. Presión parcial de oxígeno > 60 mmHg.

Recordar que este paciente debe manejarse en una unidad de cuidados intensivos.

El manejo de fluidos inicialmente debe ser con cristaloides para tratar de conseguir rápida recuperación del shock, si esta medida no es suficiente y se observa pérdida de líquidos importante en el tercer espacio (poliserositis: ascitis, pericarditis, derrame pleural), se debe iniciar el uso de coloides, (Dextrán, Poligelina), en una velocidad de infusión de 20 ml /kg/h.

Luego de la rehidratación del paciente debe determinarse el valor del hematocrito, debiendo mantenerse mayor de 20%. Considerar transfusión sanguínea si los valores son menores o existe evidencia de un sangrado activo con caída rápida del hematocrito asociado a cambios hemodinámicos. Es preferible el uso de sangre fresca total.

En casos de sospecha de coagulopatía de consumo deben utilizarse plasma fresco,

crioprecipitados, y concentrados de plaquetas. NUNCA HEPARINA

En todo paciente en shock verificar el estado de oxigenación, debiendo recibir suplemento de oxígeno guiado por gasometría. (En caso de no contar con este recurso guiarse con la presencia de cianosis central).

Vigilancia de la evolución del paciente:

- a) Monitoreo de las funciones vitales cada 30 minutos
- b) Controles de hematocrito y hemoglobina cada dos horas por las primeras 6 horas y luego cada 4 horas hasta que el paciente se encuentre estable
- c) Debe tener un monitoreo estricto de las funciones vitales, con balances hídricos estrictos, (mantener volumen de orina en flujos > de 0.5 cc/kg/h)
- d) Evitar la sobre hidratación evaluándose signos de falla cardíaca (ingurgitación yugular, reflujo hepatoyugular, dificultad respiratoria, ortopnea, crepitantes en campos pulmonares), edema palpebral, intranquilidad del paciente⁵¹

En los pacientes que persisten hipotensos a pesar de las medidas descritas deberá iniciarse soporte con inotrópicos como Dopamina o Dobutamina.

Evaluar si el paciente cumple con los CRITERIOS DE ALTA para proceder a la misma (Ver criterios de Alta)

De esta manera estaremos evitando un reingreso o la muerte de un paciente por dengue en el hogar⁵⁰.

VII Diagnóstico de laboratorio

La confirmación del diagnóstico clínico requiere de exámenes serológicos o cultivo viral. Sin embargo, en el diagnóstico de FH/SSD es importante la secuencia de los signos clínicos.

A. Diagnóstico serológico

Dos patrones de respuesta serológica pueden ser observados en infección aguda por dengue: primario y secundario. Una respuesta primaria es vista en individuos quienes no tienen inmunidad a Flavivirus. Un patrón de serorespuesta secundaria ocurre en individuos con infección aguda por dengue quienes han tenido una infección previa por Flavivirus.

Para el diagnóstico serológico es necesaria la obtención de sueros pareados⁵¹. El primer suero deberá obtenerse lo más rápido posible después de la aparición de los primeros síntomas de la enfermedad. La segunda muestra de suero deberá tomarse entre la segunda y cuarta semana después de la primera muestra.

La técnica de recolección almacenamiento y envío de las muestras se detallan en el anexo 1. Los sueros obtenidos deben ser enviados al Laboratorio de Referencia de la Dirección De Salud, el Instituto Nacional de Salud.⁵²

Descripción de algunas técnicas serológicas⁵³:

1. Técnica de ELISA de Captura IgM (MAC-ELISA).

La detección de anticuerpos IgM contra el virus dengue por ELISA es el más útil e importante método para el diagnóstico de dengue. Indica infección activa o reciente, más no per-

mite identificar el serotipo causal.

Anticuerpos IgM antiviral dengue son producidos transitoriamente durante la infección primaria y secundaria. Los anticuerpos se desarrollan rápidamente y en la mayoría de pacientes aparece IgM detectable anti-dengue al 5to día, disminuyendo en promedio entre los 30 y 60 días después del inicio de la enfermedad.

La técnica MAC-ELISA, emplea Inmunoglobulinas anti IgM humanas fijadas en la fase sólida (placa de micro titulación) Se forma un complejo Ag-Ac se adiciona las inmunoglobulinas marcadas con enzima peroxidasa. Para la cuantificación de la actividad enzimática se adiciona sustrato produciendo coloración.

El MAC-ELISA tiene un 92% de sensibilidad y 100% de especificidad, así como 94% de coincidencia con los resultados de inhibición de la hemoaglutinación en muestra única durante la fase aguda de la enfermedad.

También se han desarrollado varios sistemas de pruebas para demostrar anticuerpos anti-virus dengue, con énfasis en rapidez, simplicidad y especificidad.

2. Técnica de inhibición de la hemaglutinación (IH)

Utiliza la capacidad del virus Dengue para aglutinar eritrocitos de ganso. Esta prueba permite realizar:

- a) El diagnóstico de infección reciente,
- b) Estimar si es primoinfección o infección secundaria,

- c) Estudios de seroprevalencia en la población y
- d) Estimar el riesgo de presentación de formas graves.

La IH determina y cuantifica la presencia de anticuerpos totales. Títulos de anticuerpos de IH mayor ó igual 1:1280 es un criterio ampliamente aceptado para clasificar un caso como infección secundaria

3. Técnica de ELISA de Captura IgG (GAC-ELISA)

Es útil para el diagnóstico de Dengue. La detección de IgG anti-dengue indica la fase de convalecencia de una infección reciente. La técnica GAC-ELISA, emplea Inmunoglobulinas anti IgG humanas fijadas en la fase sólida (placa de micro titulación), luego de formar el complejo Ag-Ac se adiciona las inmunoglobulinas marcadas con enzima peroxidasa y para la cuantificación de la actividad enzimática se adiciona sustrato produciendo coloración.

Aislamiento viral:

Los dos métodos tradicionales para el aislamiento primario del virus dengue son la inoculación en ratones recién nacidos y cultivos celulares. La inoculación intracerebral en ratones recién nacidos es considerado actualmente el método de aislamiento menos sensible.

Aislamiento viral en cultivos tisulares y mosquitos:

El virus dengue tiene efecto citopático sobre los sistemas de cultivo celular de mamíferos o insectos. Varios cultivos celulares de mamíferos han sido utilizados en el estudio del virus

dengue, la línea LLCMK2 (riñón de mono), Vero (riñón de mono verde africano *Cercopithecus aetiops*) y BHK21(riñón de hámster bebé).

Líneas celulares de mosquitos (C6/36 A, glándula salival de mosquito *Aedes albopictus* entre otras, siendo ésta la más sensible) han tenido éxito en el cultivo de las cuatro serotipos de los virus dengue, en general las ventajas de las células de mosquitos son que:

- a) Son más sensibles que las células de vertebrados para recuperar el virus dengue,
- b) Ellas son relativamente fáciles de mantener y crecer a temperatura ambiente y,
- c) Ellas pueden ser mantenidas hasta 14 días sin un cambio del medio.

Actualmente las líneas celulares continuas de mosquitos son el método más sensible y más usado para aislamiento del virus dengue.

Para aislamiento viral, la muestra de sangre debería ser obtenida durante el período febril, de preferencia antes del quinto día después del inicio de la enfermedad.

Por PCR el virus se puede identificar durante la primera semana de iniciado el cuadro. Se ha descrito las ventajas de usar la reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa(RCP-TI) para detectar e identificar con rapidez virus del dengue en muestras clínicas. Los parámetros calculados para hacer el diagnóstico por RCP-TI, usando el aislamiento viral y la IFI como estándar de oro, fueron una sensibilidad de 100%; una especificidad de 78%, un valor predictivo positivo de 69% y un valor predictivo negativo de 100%⁵⁴.

Las pruebas positivas indican infección activa por virus dengue.

B. Interpretación

Positivo: Cuando se logra el aislamiento y tipificación viral ó cuando hay seroconversión en las muestras sospechosas.

Negativo: No hay aislamiento viral ni seroconversión en la muestra problema.

C. Identificación viral

El desarrollo de hibridomas que producen anticuerpos monoclonales serotipo-específicos para dengue provee un método simple, económico, confiable y rápido para la identificación del virus dengue por técnicas de inmunofluorescencia (IFA), independientemente del sistema biológico usado para aislamiento viral. (Ver anexo 2).

D. Diagnóstico anatomopatológico

Las técnicas inmunohistoquímicas pueden ser de gran utilidad para la detección de antígenos del virus del dengue en tejidos infectados, se ha aplicado en tejidos embebidos en parafina de ratones infectados con virus dengue utilizando enzima peroxidasa, con resultado favorable⁵⁶.

Se enviarán muestras de sangre obtenidas post-mortem, así como fragmentos de tejido del hígado o del bazo cortado en fragmentos finos, para evitar que se deterioren; parte de las muestras frescas serán enviadas con hielo y otra parte será conservada en formol al 10 %.

Obtención y procesamiento de muestras para el diagnóstico del dengue

Hallazgos de laboratorio:

En la FD las cifras de leucocitos

- Pueden estar disminuidas hasta 2,000 por mm³,
- Con discreta linfocitosis y desviación a la izquierda.

La cifra de plaquetas puede ser normal o presentar trombocitopenia igual o menor de 100,000 por mm³, con pruebas de coagulación normal y prueba del torniquete a veces positiva.

En el DH los hallazgos de laboratorio más importantes son la

- Trombocitopenia y hemoconcentración, con conteo de plaquetas por debajo de 100,00 que se presenta entre el tercer y sexto día de enfermedad.

Otros hallazgos comunes son:

- Hipoproteinemia,
- Hiponatremia
- Niveles levemente elevados de transaminasas y del nitrógeno ureico.
- Puede ocurrir acidosis metabólica cuando se produce shock prolongado.
- En algunos casos se puede presentar disminución del complemento sérico (C1q, C4 y C5 al 8)
- El conteo de leucocitos es variable, que oscila de leucopenia a leucocitosis, aunque es frecuente encontrar linfocitosis con linfocitos atípicos. Usualmente los factores de coagulación están disminuidos y aproximadamente un tercio de los pacientes presenta prolongación del tiempo de protombina y la mitad de los pacientes tienen tiempo de tromboplastina parcial prolongada.^{38,39}

Cuadro 3. Manejo de las muestras de Laboratorio en dengue

TIPO DE MUESTRA	MOMENTO DE OBTENCION	RETRACCION DE COAGULO	CONSERVACION	TRANSPORTE	ESTUDIO
Sangre en fase aguda	Hasta el 5to inicio síntomas	2-6 horas, 4°C	-20° C x 01 semana -70°C x varios meses	Hielo seco*	Aislamiento viral y serología
Sangre en fase convaleciente	15 días después del inicio de síntomas	A temperatura ambiente	-20° C x varios meses	Refrigerantes	Serología
Organo	Post-mortem Máximo 10 horas		-20°C x 01 semana -70°C x varios meses Formol	Hielo seco* T° ambiente	Aislamiento viral Histopatología

Cuadro 4. Obtención y procesamiento de muestras para la incriminación viral en vectores.

TIPO DE MUESTRA	MOMENTO DE OBTENCION	CONSERVACION	TRANSPORTE	ESTUDIO
Vectores	Vigilancia	-20°C x 01 semana -70°C x varios meses	Hielo seco*	Aislamiento viral

* Manejo del Hielo Seco:

- 1) El hielo seco está constituido básicamente por CO2, por tanto debe ser guardado envolviéndolo cada bloque (aprox. 1 Kg.) en papel periódico y todos los bloques deben ser guardados en cajas de tecnopor con tapa hermética gruesa (aprox. 7 cm. de espesor) a fin de evitar mayor evaporación.
- 2) Las muestras que van a ser transportadas con hielo seco deben estar bien selladas y dentro de un taper plástico, bolsas de propileno herméticamente selladas a fin de que el gas que se desprende a medida que pase el tiempo no entre en contacto con las muestras transportadas (suero y órganos).
- 3) El efecto del gas sobre la muestra es básicamente alteración del pH del medio y por ende alteración y/o modificación de la envoltura del virus (antígeno) lo cual desencadenaría una inactivación y/o pérdida de la actividad viral, no permitiendo el aislamiento del patógeno.

VIII Diagnóstico diferencial

EN EL DENGUE CLÁSICO (FIEBRE POR DENGUE):

En sus formas indiferenciada y clásica se debe establecer el diagnóstico diferencial con enfermedades virales variadas, principalmente otras arbovirosis frecuentes en las zonas tropicales; asimismo con influenza, sarampión, rubéola y hepatitis. Asimismo con leptospirosis no icterica y malaria.

ENFERMEDAD	CARACTERISTICAS	DIAGNOSTICO FINAL
MAYARO OROPUCHE ENCEFALITIS	Clínicamente indistinguible En mayaro hay artralgias hasta en 20% de los casos.	La diferenciación es por laboratorio.
RUBEOLA	Ocurre principalmente en niños y adolescentes y presenta comúnmente micropoliadenopatía, produciendo mialgia y cefalea menos intensa que el dengue.	La diferenciación es por laboratorio. Exantema cefalocaudal.
SARAMPION	Se presenta con síntomas respiratorios en el pródromos seguido por erupción morbiliforme que es más intensa que el dengue y compromete la mucosa oral (signo de Koplick).	La diferenciación es por laboratorio. Koplick es esencial. Exantema cefalocaudal
INFLUENZA	Se presenta en brotes que son más comunes en invierno, y predominan los síntomas respiratorios(tos, coriza y obstrucción nasal).	La diferenciación es por laboratorio. En el dengue no hay rinorrea, mas puede haber tos coriza y amigdalitis
HEPATITIS	Cursan con ictericia y elevación importante de las transaminasas séricas; sin embargo, la ictericia no es característica en el dengue	La ictericia aleja el diagnóstico de dengue.
LEPTOSPIROSIS	Antecedente epidemiológico de ocupación de riesgo o contacto con aguas servidas, esta enfermedad tiene una evolución más larvada que el dengue.	Ictericia. Mialgias en pantorrillas, compromiso renal.
MALARIA	Antecedente epidemiológico del lugar de procedencia, anemia, fiebre característica, esplenomegalia	Gota gruesa positiva

Todas las enfermedades que se expresan clínicamente con fiebre y exantema pueden hacer pensar en dengue, pero debe considerarse que la fiebre por dengue no dura más de una semana y el exantema aparece con mayor frecuencia en los primeros 2 a 4 días de fiebre y excepcionalmente dura más de 3 o 4 días en desaparecer. El exantema es centrífugo, es decir, predomina en el tronco y se extiende a las extremidades, mientras que el sarampión y la rubéola tienen un exantema con distribución céfalocaudal.

EL DIAGNOSTICO DIFERENCIAL DE DH/SSD:

Se hace con:

- Infecciones bacterianas y virales graves, tales como :
 - sepsis por gram negativos (meningococemia) y estafilococos
 - fiebre amarilla
 - malaria grave por *Plasmodium falciparum*.
- También debe incluirse en el diagnóstico diferencial la forma grave de leptospirosis o síndrome icterohemorrágico (Enfermedad de Weil); característicamente estos pacientes presenten marcada ictericia.
- Fiebres hemorrágicas virales causadas principalmente por
 - arenavirus (machupo, guanarito, sabia, Junín), y
 - hantavirus entre otros, quienes tienen en común la presencia de hemorragia, trombocitopenia y shock; no se han descrito ningún caso en el Perú.

IX Procedimientos para la vigilancia epidemiológica

El dengue clásico y el dengue hemorrágico, están considerados como dos de los principales problemas de salud pública del país, la eficacia de su prevención y control dependen de una mejor vigilancia. La experiencia de los diferentes países que han presentado el problemas de brotes de dengue clásico y dengue hemorrágico, ha llevado al planteamiento de un cambio de estrategia en la forma de la vigilancia epidemiológica de esta enfermedad: la vigilancia epidemiológica activa. Sin embargo desde el punto de vista operativo no es posible implementar este tipo de vigilancia en todo el territorio nacional, pues las diferentes áreas de transmisión tienen características epidemiológicas muy particulares, por tal razón la Oficina General de Epidemiología del Ministerio de Salud, plantea una estrategia diferenciada dependiendo del escenario epidemiológico en el cual se implementa la vigilancia. Esta vigilancia contempla los tres componentes involucrados en la transmisión, es decir el vector transmisor a través de la vigilancia entomológica; el hombre infectado a través de la vigilancia clínica y serológica; y el virus a través de la vigilancia virológica.

A. ACTIVIDADES POR ESCENARIOS EPIDEMIOLÓGICOS

Escenario I: Áreas sin presencia del vector y con riesgo de su introducción.

Esta área se caracteriza por tener las condiciones ecológicas adecuadas para la presencia del vector, pero no se ha demostrado aún la presencia del mosquito en el área geográfica sometida a vigilancia. En esta área, no existe un peligro inmediato de casos de dengue clásico y menos aún de dengue hemorrágico, por lo

que la vigilancia clínica y serológica, debe ser fundamentalmente pasiva, pues todo el esfuerzo operativo de la vigilancia activa debe orientarse hacia la vigilancia entomológica. La vigilancia pasiva consiste en vigilar la presencia de casos de dengue clásico y dengue hemorrágico importados de áreas vecinas de transmisión.

En este escenario se deben implantar las siguientes actividades de vigilancia activa:

1. Investigar en forma trimestral la presencia de *Aedes aegypti* aplicando la metodología que se explica ampliamente en la Guía Metodológica de Evaluación Rápida de la Oficina General de Epidemiología, adaptada a este enfoque epidemiológico.
2. Se debe complementar con la instalación de ovitrampas y larvitrapas, en los terrapuestos, cementerios, llanterías, mercados, entre otros. El monitoreo de estas trampas se debe realizar en forma semanal, según metodología de instalación y monitoreo de la Guía antes mencionada.

Escenario II: Áreas con presencia del vector y sin presencia de casos.

Esta área se caracteriza por tener las condiciones ecológicas adecuadas para la presencia del vector, y en donde ya se ha demostrado su introducción, sin embargo hasta este momento no se ha demostrado la presencia de casos autóctonos. En esta área, existe un peligro inminente de la introducción de un serotipo de virus, con la consiguiente presencia de casos. En este escenario, es importante establecer la vigilancia serológica y clínica de forma activa, así como implementar un sistema de vigilancia activa del vector para evitar que los índices de infestación sean muy elevados y exis-

ta el peligro de epidemia. Este último sistema de vigilancia es el más importante para evitar la aparición de epidemias de dengue clásico. En esta área se debe vigilar pasivamente la presencia de casos de dengue hemorrágico importado de zonas vecinas.

En este escenario se deben implantar las siguientes actividades de vigilancia activa:

1. Investigar en forma mensual los niveles de infestación aédica, a través de técnicas de muestreo, recomendadas en la Guía Metodológica de Evaluación Rápida de la Oficina General de Epidemiología, adaptada a este enfoque epidemiológico.
2. Se debe implantar un sistema de vigilancia y evaluación de la resistencia y susceptibilidad del vector a los insecticidas utilizados en el control.
3. Evaluar las acciones de control vectorial en su estadio larvario, verificando que los niveles de infestación estén en niveles de seguridad (menor al 2%)
4. Se debe implantar un sistema de detección activa y pasiva de los febriles por los servicios generales de salud, para el diagnóstico serológico, virológico y de tipificación del virus con la participación de los Centros Referenciales de Salud Pública y del Centro Nacional de Laboratorios de Salud Pública del Instituto nacional de Salud (INS).
5. Se debe difundir, a través de seminarios de capacitación, los métodos de vigilancia y protocolos de atención, para el Diagnóstico y Tratamiento de pacientes con Dengue Clásico en todos los niveles de atención y de pacientes con Dengue Hemorrágico en el tercer nivel de atención, en la eventualidad de recepción de casos importados de zonas vecinas de transmisión.

Escenario III-A: Áreas con presencia del vector y presencia de casos autóctonos de dengue clásico.

Esta área se caracteriza por tener las condiciones ecológicas adecuadas para la presencia del vector, y en donde ya se ha demostrado su in-

troducción, además se ha demostrado la presencia de casos autóctonos de dengue clásico. En esta área, existe un peligro inminente de la introducción de un nuevo serotipo de virus, con la consiguiente presencia de casos de dengue hemorrágico. En este escenario, es importante establecer la vigilancia serológica y clínica de forma activa, así como implementar un sistema de vigilancia activa del vector para evitar que los índices de infestación sean muy elevados y exista el peligro de epidemia. Este último sistema de vigilancia es el más importante para evitar la aparición de epidemias de dengue hemorrágico.

En este escenario se deben implantar las siguientes actividades de vigilancia activa:

1. Investigar en forma mensual los niveles de infestación aédica, a través de técnicas de muestreo, recomendadas en la Guía Metodológica de Evaluación Rápida de la Oficina General de Epidemiología, adaptada a este enfoque epidemiológico.
2. Se debe implantar un sistema de vigilancia y evaluación de la resistencia y susceptibilidad del vector a los insecticidas utilizados en el control.
3. Evaluar las acciones de control vectorial en su estadio larvario, verificando que los niveles de infestación estén en niveles de seguridad (menor al 2%)
4. Se debe implantar, un sistema de vigilancia y protocolos de atención, para el Diagnóstico y Tratamiento de pacientes con Dengue Clásico y Dengue Hemorrágico en todos los niveles de atención.
5. Se debe implantar y monitorear un sistema de detección activa y pasiva de los febriles por los servicios generales de salud, para el diagnóstico serológico, virológico y de tipificación del virus con la participación de los Centros Referenciales de Salud Pública y del Centro Nacional de Laboratorios de Salud Pública del Instituto Nacional de Salud (INS).

Escenario III-B: Áreas con presencia del vector y presencia de casos autóctonos de dengue hemorrágico.

Esta área se caracteriza por tener las condiciones ecológicas adecuadas para la presencia del vector, y en donde ya se ha demostrado su introducción, además se ha demostrado la presencia de casos autóctonos de dengue hemorrágico. En esta área, existe un peligro inminente de la introducción de un nuevo serotipo de virus, con la consiguiente presencia nuevamente de casos de dengue hemorrágico. En este escenario, es importante establecer la vigilancia serológica y clínica de forma activa, así como monitorear el sistema de vigilancia activa del vector para evitar que los índices de infestación sean muy elevados y exista el peligro de epidemia. Este último sistema de vigilancia es el más importante para evitar la nueva aparición de epidemias de dengue hemorrágico. Es importante tener en cuenta que en estas zonas la población susceptible de enfermar, es la población migrante de zonas donde existen otros escenarios epidemiológicos y pueden contraer dengue en su forma clásica o hemorrágica. La otra población susceptible es aquella menor de un año de edad, pues ha recibido pasivamente, inmunoglobulinas maternas.

En este escenario se deben implantar las siguientes actividades de vigilancia activa:

1. Investigar en forma mensual los niveles de infestación aérea, a través de técnicas de muestreo, recomendadas en la Guía Metodológica de Evaluación Rápida de la Oficina General de Epidemiología, adaptada a este enfoque epidemiológico.
2. Se debe implantar un sistema de vigilancia y evaluación de la resistencia y susceptibilidad del vector a los insecticidas utilizados en el control.
3. Evaluar las acciones de control vectorial en su estadio larvario, verificando que los niveles de infestación estén en niveles de seguridad (menor al 2%)
4. Se debe implantar, un sistema de vigilancia y protocolos de atención, para el Diagnóstico y Tratamiento de pacientes con Dengue Clásico y Dengue Hemorrágico en todos los niveles de atención.
5. Se debe implantar y monitorear un sistema de detección activa y pasiva de los febriles por los servicios generales de salud, para el diagnóstico serológico, virológico y de tipificación del virus con la participación de los Centros Referenciales de Salud Pública y del Centro Nacional de Laboratorios de Salud Pública del Instituto nacional de Salud (INS).
6. Vigilar activamente la población migrante y evaluar su nivel de riesgo de transmisión de dengue.
7. Vigilar activamente los febriles menores de un año e implantar estrategias de atención precoz de tratamiento de dengue hemorrágico en menores de un año.

DEFINICIONES OPERATIVAS⁵⁷

El dengue está considerado como una enfermedad de notificación obligatoria en el sistema de información de la Red Nacional de Epidemiología del Perú (RENACE), la cual incluye todas la unidades notificantes del país. La información es procesada por la Oficina general de Epidemiología y la unidad de enfermedades transmisibles de la DISA. La notificación se realiza semanalmente en el formato de notificación semanal en conjunto con otras enfermedades sujetas a vigilancia.

1. FIEBRE DEL DENGUE(DENGUE CLASICO)

- **CASO PROBABLE:** Cuadro febril agudo con 2 a 7 días de evolución con cefalea intensa, dolor muscular, dolor en articulaciones, dolor retroocular, con o sin erupción maculopapular, en un paciente procedente de zonas infestadas por el vector *Aedes aegypti*.
- **CASO CONFIRMADO:** Es el caso probable de dengue clásico con aislamiento viral positivo en el laboratorio y/o presencia de anticuerpos en el suero contra

el virus en dos muestras pareadas en fase aguda y convalecencia.

2. DENGUE HEMORRAGICO/SINDROME DE SHOCK POR DENGUE

- CASO SOSPECHOSO (Usado en zonas con al menos un serotipo): Paciente con fiebre, manifestaciones hemorrágicas de piel o mucosas(Enfermedad febril hemorrágica), procedente de zonas endémicas de Dengue.
- CASO PROBABLE: Fiebre, por lo menos una de las siguientes manifestaciones: prueba del torniquete positiva; petequias, equimosis o púrpura y hemorragias (de mucosas, gastrointestinales, lugares de punción, y otras). Trombocitopenia (igual o menor a 100,000).

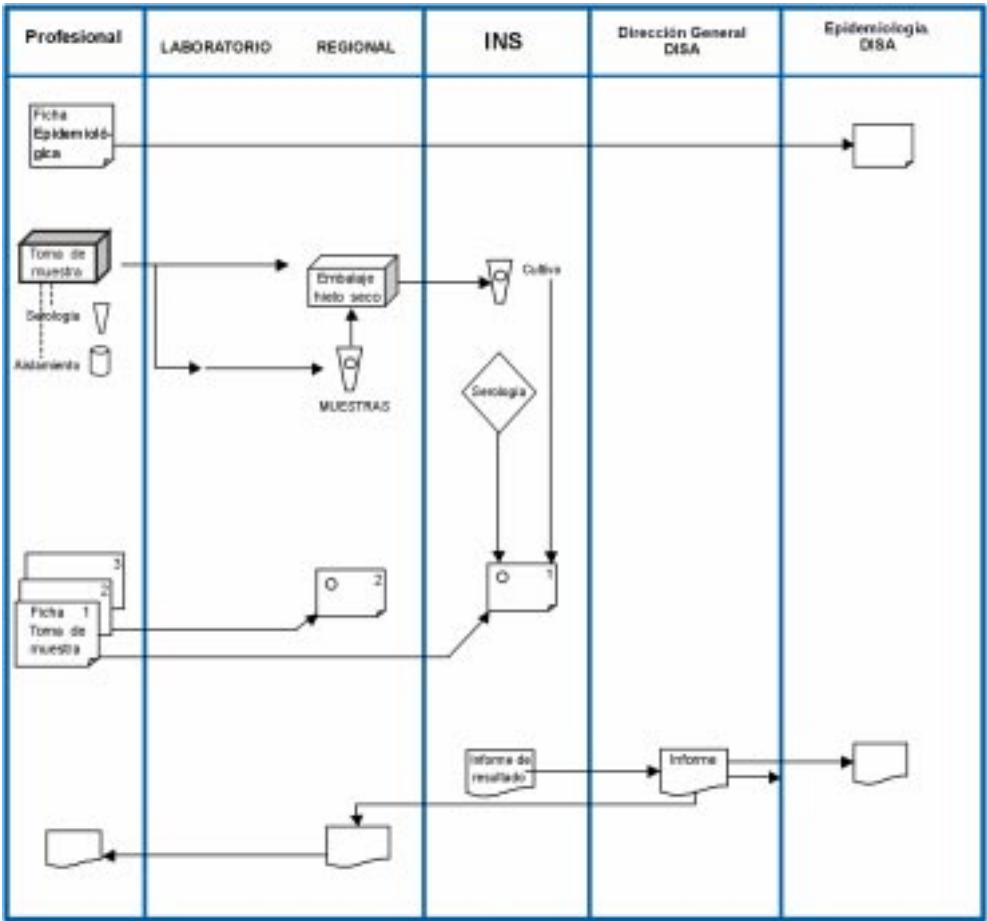
- CASO CONFIRMADO: Es el caso probable de Dengue Hemorrágico con aislamiento viral positivo en el laboratorio y/ o presencia de anticuerpos en el suero contra el virus en dos muestras pareadas en fase aguda y en convalecencia.

3. BROTE

Se considera brote al aumento de la incidencia habitual de casos para el área y periodo de estudio.

“Todos los casos sospechosos de Dengue Hemorrágico (Enfermedad febril hemorrágica) deben ser investigados en forma inmediata por el epidemiólogo o trabajador de salud de la zona a fin de clasificarlo como Caso probable o descartarlo y establecer las acciones pertinentes”.

Figura 18
FLUXOGRAMA DE ATENCION DE PACIENTES CON DENGUE HEMORRAGICO



X Medidas de prevención y control

A) MEDIDAS DE CONTROL

• Control vectorial integrado

La estrategia utilizada está en relación con los recursos económicos, humanos y políticas de salud establecidas; habiéndose adoptado en nuestro país el control del vector basado fundamentalmente en la participación de la comunidad y autoridades locales.

El control vectorial integrado consiste en la combinación lógica de los métodos de control con criterios de racionalidad, seguridad, eficacia, adaptabilidad y aceptabilidad, pudiendo ser los métodos dirigidos contra las formas larvarias y adultas; comprende tres tipos de métodos:

• Control físico

1. Contra las larvas: Drenaje, relleno o despeje de bordes de criaderos. Destrucción, entierro o perforación de depósitos inservibles. Los depósitos útiles de almacenamiento de agua deben estar cubiertos con tapas o mallas protectoras ajustadas.
2. Contra los adultos: Mosquiteros, mallas en puertas y ventanas. Trampas de luz.

• Control químico

1. Contra las larvas: Temefhos al 1%(Abate) Insecticida aplicado a los recipientes.
2. Contra los adultos: Rociado espacial. Mosquiteros impregnados. Tratamiento perifocal. Jabones y lociones repelentes.

• Control biológico

1. Contra larvas: Bacterias (*Bacillus thuringiensis* H14 variedad *israeliensis*), Peces
2. Control los adultos: Selección de especies, esterilización.

Los métodos de aplicación de insecticidas para el control de *A. Aegypti* son: el tratamiento focal, el tratamiento perifocal y la aplicación espacial.

• Saneamiento Ambiental

Las acciones de saneamiento ambiental se dirigen principalmente a la eliminación de criaderos, aspecto crítico en el control del dengue; los tipos de criaderos varían de acuerdo a cada zona, pero son recipientes naturales o artificiales que facilitan el desarrollo y proliferación del mosquito *A.aegypti*. Estos criaderos son los envases para almacenamiento de agua (tanque, cilindros, tinajas o cántaros), las llantas o neumáticos de automóviles constituyen el hábitat predilecto para el *A. aegypti*; así mismo, los recipientes tales como latas, botellas, floreros y bebederos para animales, son criaderos frecuentes. Existen recipientes naturales como los huecos en los árboles de los jardines cerca de las viviendas y las oquedades o huecos en las rocas. En la figura 15 se muestra una descripción detallada de los criaderos mas frecuentes.

No es posible acabar con los criaderos solamente mediante la mejoría de los servicios básicos. La existencia de muchos criaderos se debe a comportamientos humanos específicos

que favorecen su existencia. Estos comportamientos incluyen:

- 1. El almacenamiento de agua, que ocurre aún cuando el suministro de agua es irregular
- 2. El almacenamiento de materiales usados como llantas, latas y botellas por su utilidad y/o valor potencial o la dificultad de su eliminación;
- 3. El mantenimiento de agua en bebederos de perros, gatos, pollos y otros animales.

- 4. El mantenimiento de agua en recipientes que contienen plantas como vasos y botellas.

Por esta razón se han implementado campañas de recolección de depósitos inservibles, lo cual requiere una gran participación de la comunidad. En el cuadro 6 se presentan algunos métodos que se pueden utilizar para el saneamiento del medio.

Cuadro 6. Medidas Ambientales para el Control de Fuentes Productoras de Aedes Aegypti

Fuentes Productoras	Limpiar	Cubrir	Almacenar Bajo Techo	Modificar El diseño	Rellenar arena/tierra	Recolectar reciclar/ Eliminar	Agujerear o drenar
Útiles: Tanque alto para almacenar agua.	+	+		+			
Cilindro- Sansón	+	+		+			
Tanque bajo	+	+		+			
Floreros con agua	+				+		+
Plantas en macetas con plato	+						+
Estanques / fuentes ornamentales	+						
Canaletas de tejado	+						
Depósito de agua para animales	+						
Inservibles: Neumáticos usados		+	+		+	+	+
Bateas de plástico (10-15 litros)			+			+	+
Latas						+	+
Naturales: Agujeros de árboles Axilas de hojas					+		
Agujeros en piedras					+		

• Acciones ante la presencia de casos

Establecer la comunicación entre las Regiones de Salud Vecinas para coordinar acciones y tomar conocimiento de la situación epidemiológica del área comprometida

1. Notificar inmediatamente la ocurrencia de casos que se ajusten a la definición de caso probable. Establecer **el informe diario de casos**. Elaborar directivas para los establecimientos involucrados.
2. Establecer en la Dirección de Epidemiología la **SALA SITUACIONAL** donde se encuentre graficado el comportamiento de la enfermedad. Deberá incluir una mapa con la distribución de los casos
3. Observar y analizar la existencia de febriles (síndrome febril) en los establecimientos de salud, sobretodo aquellos con gota gruesa negativa o que no tengan foco evidente
4. Establecer en el Hospital de Referencia el tercer nivel de atención el cual debe contar con tres áreas:
 - Area de consulta ambulatoria (Pacientes Grado I)
 - Area de monitoreo (Pacientes Grado II)
 - Area de manejo de cuidados intensivos (Pacientes grado III y Grado IV)
5. El manejo de los pacientes en el Area de cuidados intensivos depende de la individualidad de cada caso.
6. Educación sanitaria a nivel comunal con énfasis en la difusión de acciones que disminuyan el riesgo de infección como el uso

de mosquitero, mejoramiento de viviendas, eliminación de criaderos y otros.

7. Vigilancia sobre rutas de migración poblacional que pudiera ser de riesgo en la diseminación de la enfermedad.

8. Control de vectores. Criaderos

• Tratamiento de los casos

Es solo sintomático y de soporte **NO HAY TRATAMIENTO ESPECIFICO** Los pacientes con compromiso de grado II y III deben ser hospitalizados y tratados según los fluxogramas propuestos

No existe vacuna contra el virus del dengue

Debe utilizarse el mosquitero para evitar el mantenimiento del ciclo de transmisión.

• Notificación

Se realizará de acuerdo a la situación epidemiológica de la enfermedad.

• En zonas endémicas de Dengue:

- Notificación de los casos
- Toma de muestra sanguínea, para serología y cultivo
- Investigación de casos.

• En zonas con brote epidémico de Dengue:

- Notificación diaria del número de casos, por la vía más rápida (radio, teléfono, fax).
- Toma de muestra de los casos (no todos), para la confirmación por laboratorio y determinar el serotipo responsable del brote.

- **En zonas con presencia del vector y/o receptivas de éste, pero en el que aún no representen casos, no dejar de hacer notificación negativa.**

B) MEDIDAS DE PREVENCIÓN

En el caso del dengue y dengue hemorrágico el sistema de vigilancia debe considerar la enfermedad desde un punto de vista clínico, virológico y entomológico.

La vigilancia epidemiológica debe proveer la información temprana del probable desarrollo de enfermedad, teniendo una alta capacidad predictiva para transmisión epidémica. Las epidemias, por tanto, pueden ser enfrentadas con campañas de emergencia para el control del mosquito.

Para la predicción de epidemias, las autoridades de salud deben conocer en cualquier momento donde está ocurriendo la transmisión, que serotipo del virus está circulando y que tipo de enfermedad esta asociada con la infección del dengue; para lograr esta meta el sistema debe ser activo y debe estar apoyado en el laboratorio.

• Vigilancia del vector

La vigilancia entomológica se emplea para determinar los cambios en la distribución geográfica del vector, para obtener mediciones relativas de la población de vectores a lo largo del tiempo y para facilitar las decisiones apropiadas y oportunas en lo referente a intervenciones. Puede servir para identificar las zonas de alta densidad de infestación o los períodos

de aumento de poblaciones. En las zonas donde el vector no está aun presente o ya no está presente, la vigilancia entomológica es crucial para detectar rápidamente nuevas introducciones antes de que se generalicen y sean difíciles de eliminar. La vigilancia de la susceptibilidad de la población de vectores a los insecticidas también debe ser parte integral de cualquier programa que utilice estos productos⁸.

En nuestro país, se viene proponiendo una vigilancia entomológica según tres escenarios epidemiológicos (Plan Nacional de Prevención y Control del MINSA-2000):

- 1: Escenario I: AREAS SIN EL VECTOR Y SIN CASOS
- 2: Escenario II: AREAS CON EL VECTOR Y SIN CASOS
- 3: Escenario III AREAS CON EL VECTOR Y CON CASOS

• Muestreo de la población larvaria

Por lo regular se emplean los procedimientos de muestreo larval para los levantamientos de los índices aélicos. La unidad básica de muestreo es la casa, que se inspecciona sistemáticamente para encontrar depósitos o recipientes que contengan agua, en busca de larvas y pupas de mosquitos. Para confirmar la especie suele ser necesario un estudio de laboratorio.

EXISTEN tres índices para registrar los niveles de infestación por *A. aegypti*.

Índice de viviendas (índice aélico): porcentaje de casas infestadas con larvas, pupas o ambas:

$$IV = \frac{\text{Casas infestadas}}{\text{Casas inspeccionadas}} \times 100$$

Índice de recipientes: porcentaje de depósitos con agua infestados por larvas, pupas o ambas.

$$IR = \frac{\text{Recipientes positivos}}{\text{Recipientes inspeccionados}} \times 100$$

Índice de Breteau: Número de recipientes positivos por 100 casas inspeccionadas.

$$IB = \frac{\text{Número de recipientes positivos} \times 100}{\text{Casas inspeccionadas}}$$

Muestreo de la población adulta

Los procedimientos de muestreo de adultos pueden proporcionar datos valiosos para estudios específicos, como las tendencias estacionales de la población, la dinámica de transmisión o la evaluación de las intervenciones para el control del mosquito adulto. Sin embargo, los resultados son menos reproducibles que los obtenidos mediante el muestreo de las etapas inmaduras del insecto. Los métodos de recolección también tienden a requerir mucho personal y dependen en gran medida de la destreza y habilidad del recolector.

• Participación social y la comunicación

Se entiende que la participación social es un componente de los programas de combate al *A. aegypti* que está integrada con todos los demás componentes, sobre todo con las activi-

dades de saneamiento ambiental y control químico. La participación de la comunidad no es una actividad aislada y específica sino un proceso continuo y permanente que se puede usar para desarrollar un programa integrado.

La participación social no solo abarca la participación tanto de grupos comunitarios organizados (patronato, comité del barrio) sino también de instituciones y organizaciones como clubes cívicos, iglesias, escuelas, organizaciones no gubernamentales y la participación individual de cada miembro de la comunidad.

La comunicación / educación en salud utiliza varios canales de comunicación como escuelas, medios masivos (televisión, radio) y materiales impresos para apoyar el mejoramiento de servicios básicos y promover cambios en el comportamiento humano.⁵⁸

En nuestro país se han consolidado estas metodologías como por ejemplo en la Región San Martín, donde se ha implementado la educación para la salud, la cual en coordinación con el sector educación intenta cubrir en un plazo de 5 años los diferentes niveles educativos (inicial, primaria, secundaria y superior) a través de la incorporación dentro de la curricula, de temas relacionados con la salud, particularmente en el tema del dengue. Asimismo han desarrollado periódicamente exitosas campañas de recolección de inservibles con la participación multisectorial y comunitaria.

Anexos

ANEXO 1

OBTENCION, CONSERVACION Y TRANSPORTE DE MUESTRAS:

TIPO DE MUESTRA

Diagnóstico serológico: Suero agudo y convalesciente

Diagnóstico virológico: Suero agudo

Organos (riñón, bazo e hígado)

Vectores (*Aedes aegypti*)

Diagnóstico anátomo-patológico: Organos: riñón, bazo e hígado

OBTENCION DE MUESTRA

- **Séricas.-** Se debe obtener un volumen de 5 a 10 mL de muestra por venopunción empleando tubo al vacío, para garantizar la esterilidad de la muestra. Inmediatamente dejar reposar en la refrigeradora a 4°C para separación del suero (por retracción del coágulo) aproximadamente de 2-6 horas. El tubo estará rotulado con los siguientes datos:
 1. Nombre
 2. Edad
 3. Fecha de obtención de la muestra
 4. Procedencia
- **Organos.-** En caso de fallecidos (máximo de 10 horas después de la muerte) obtener 2 fragmentos de riñón, bazo e hígado de aproximadamente 5 gramos: uno para aislamiento viral sin ningún preservante y otro con formol al 10% para estudio anatomopatológico.
- **Vectores.-** Colectar mosquitos, mediante cebo animal en trampa shanon, utilizando capturadores entomológico, luego colocar en vasos recolectores y ubicarlos en congelación para posteriormente realizar la clasificación taxonómica. Separar en grupos de 5 – 20 ejemplares en crioviales manteniendo siempre la cadena de frío hasta su procesamiento de aislamiento viral.

CONSERVACION DE MUESTRAS

- Para serología, almacenar a 4°C por una semana y a –20°C por varios meses.
- Para aislamiento viral, almacenar a –20°C por una semana y –70° por varios meses.
- Para exámenes histopatológicos, conservar a temperatura ambiente

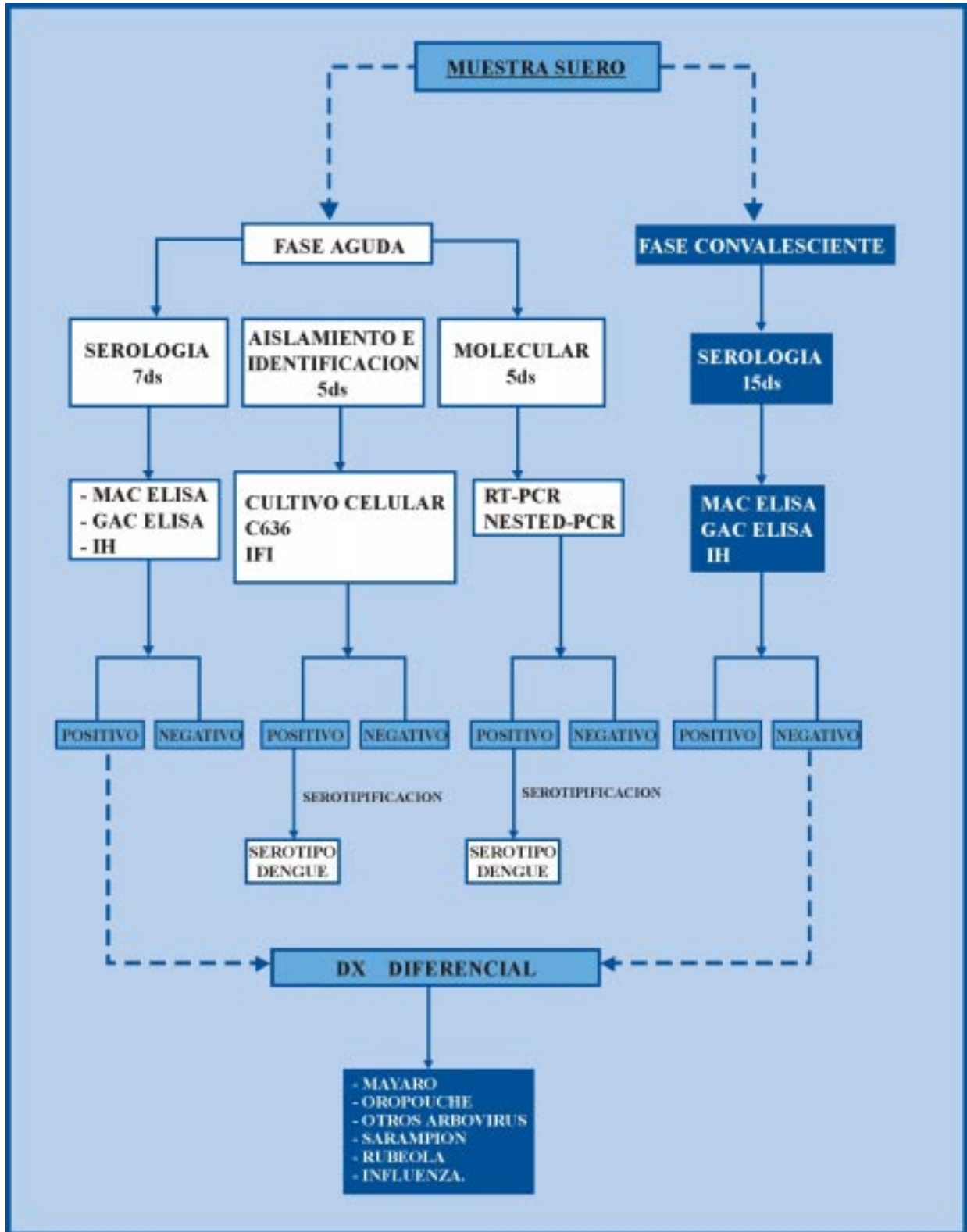
ENVIO DE LA MUESTRA

- Considerar los criterios de conservación de muestras para el transporte de las mismas hasta el laboratorio del INS, se recomienda el empleo de hielo seco o tanque de nitrógeno líquido. Toda muestra debe ser remitida con FICHA PARA DIAGNOSTICO DE LABORATORIO del INS que va en los anexos de este módulo y que ha sido oficializada por esa institución
- Para efectuar el envío de las muestras de suero se debe seguir los siguientes pasos:
- Colocar los frasquitos rotulados apropiadamente con las muestras de suero en una bolsa plástica y luego acondicionarlas en un contenedor secundario(recipiente plástico) rodeado con hielo seco o cubos de hielo.
- El recipiente secundario debe ser colocado en una caja de tecnopor u otro material que conserve las temperaturas bajas.
- Se debe adjuntar la ficha epidemiológica envuelta en una bolsa plástica o mica.
- Cerrar y sellar herméticamente la caja térmica.
- Rotular la caja térmica con la dirección del destino.
- Colocar una flecha indicando la posición en que debe mantenerse la caja.
- La vía de transporte debe ser la más rápida posible y en ambiente refrigerado si el transporte se va a demorar demasiado.

Para obtener resultados satisfactorios dependerá de la calidad de muestra y cuidados que se tomen en el manejo de las mismas (obtención, conservación y transporte). Además de la selección correcta de la prueba y la interpretación adecuada.

ANEXO 2

FLUXOGRAMA DE DIAGNOSTICO DE LABORATORIO



ANEXO 3



INSTITUTO NACIONAL DE SALUD
CENTRO NACIONAL DE LABORATORIOS EN SALUD PUBLICA

FICHA PARA DIAGNOSTICO DE LABORATORIO

DATOS DE LA INSTITUCION			
DISA _____			
ESTABLECIMIENTO DE SALUD: _____			
DIRECCION: _____		TELEF./FAX _____	
DATOS DEL PACIENTE:			
APELLIDO PATERNO _____		APELLIDO MATERNO _____	
NOMBRE _____		EDAD _____	
		☐ M ☐ F SEXO	
DIRECCION _____			
DISTRITO _____		PROVINCIA _____	
DEPARTAMENTO _____			
OCUPACION _____			
FECHA DE INICIO DE SINTOMAS: _____		SIGNOS Y SINTOMAS PRINCIPALES	
FECHA DE OBTENCION DE MUESTRA: _____		☐ FIEBRE ☐ DIARREA ☐ ICTERICIA ☐ EQUIMOSIS ☐ ERUPCION DERMICA ☐ HEMORRAGIA ☐ TOS ☐ ADENOMEGALIAS ☐ MIALGIAS ☐ DOLOR ARTICULAR ☐ COMPROMISO SENSORIO ☐ VISCEROMEGALIA ☐ CONJUNTIVITIS ☐ DOLOR ABDOMINAL ☐ PETEQUIAS ☐ CEFALEA ☐ PARALISIS ☐ RINORREA	
DIAGNOSTICO PRESUNTIVO _____			
INMUNIZACIONES: _____		FECHA DE ULTIMA DOSIS _____	
☐ FIEBRE AMARILLA ☐ HEPATITIS B ☐ OTRA:			
VIAJES: _____			
CONTACTO CON ANIMALES: _____			
TRATAMIENTO RECIBIDO _____			
OTROS: _____			
DATOS SOBRE LA MUESTRA/CEPA: La muestra/cepa corresponde a: CONTROL DE CALIDAD ☐			
INVESTIGACION DE BROTE ☐		VIGILANCIA EPIDEMIOLOGICA ☐	
PROYECTO DE INVESTIGACION _____		(especificar) _____	
PARTICULAR _____			
MUESTRA QUE SE ENVIA		EXAMEN SOLICITADO	
☐ 1. SUERO ☐ 2. SANGRE ☐ 3. HECES ☐ 4. LCR ☐ 5. CEREBRO ☐ 6. HISOPADO ☐ 7. BIOPSIA ☐ 8. ESPUTO ☐ 9. OTRA:		_____ _____ _____ _____ _____ _____ _____	
		CEPA QUE SE ENVIA	
		_____ _____ _____ _____	
AUTORIZADO POR: _____		_____	
FIRMA Y SELLO		SELLO Y FIRMA DEL SOLICITANTE	

ANEXO 4

MINISTERIO DE SALUD OFICINA GENERAL DE EPIDEMIOLOGÍA	DENGUE		
1. CASO SOSPECHOSO FIEBRE DEL DENGUE (DENGUE CLÁSICO): Fiebre o antecedente reciente de fiebre, dolor de cabeza, dolor de ojos, dolor de cuerpo y cefalea intensa; con o sin erupción maculopapular en un paciente procedente de zonas infestadas por el vector <i>Aedes aegypti</i> .			
2. CASO CONFIRMADO: Caso probable con aislamiento viral positivo en el laboratorio y/o presencia de anticuerpos en el suero contra el virus en dos muestras pareadas en fase aguda y convalecencia. Caso sospechoso con serología positiva o aislamiento viral positivo.			
I. DATOS GENERALES Fecha de Notificación: ____/____/____ Nombre del Establecimiento: _____ Tipo: Hosp () C.S. () P.S. () UTES/UBAS/ZONADIS/RED: _____ R.S./S.R.S. _____ H.C.N° _____			
II. DATOS DEL PACIENTE Apellidos y Nombre: _____ Lugar de nacimiento: _____ Fecha de Nacimiento: ____/____/____ Sexo: (M) (F) Edad: _____ Ocupación: _____ Grado de Instrucción: _____ No _____ Mza. _____ Lote _____ Dirección: Av./ Jr./ Calle _____ Localidad: _____ Distrito: _____ Provincia: _____ Departamento: _____			
III. ANTECEDENTE EPIDEMIOLÓGICO Tuvo dengue antes: SI _____ NO: _____ Confirmado: () Sospechoso: () Ignorado: () Cuando? _____ Viajó a otro pueblo por lo menos 10 días antes de la enfermedad SI _____ NO: _____ Donde _____ Lugar probable de contagio _____			
IV. DATOS CLÍNICOS Inicio de la Enfermedad: ____/____/____ Fecha de la primera atención: ____/____/____ S.E.: _____ Fecha de Hospitalización: ____/____/____ Fecha de Alta: ____/____/____ Nombre del Hospital: _____ ESTA EMBARAZADA SI () NO () Signos y síntomas <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%; vertical-align: top;"> Fiebre SI () NO () IGN () Dolor de cabeza SI () NO () IGN () Dolor de ojos SI () NO () IGN () Dolor de cuerpo SI () NO () IGN () Dolor de huesos SI () NO () IGN () Erupción cutánea SI () NO () IGN () Diarrea SI () NO () IGN () Escalofríos SI () NO () IGN () Tos SI () NO () IGN () Náusea o vómito SI () NO () IGN () </td> <td style="width: 50%; vertical-align: top;"> Petequias SI () NO () IGN () Equimosis SI () NO () IGN () Vómito con sangre SI () NO () IGN () Sangre en deposición SI () NO () IGN () Sangrado de encías SI () NO () IGN () Sangre en la orina SI () NO () IGN () Sangrado vaginal SI () NO () IGN () Congestión nasal SI () NO () IGN () Dolor de cabeza SI () NO () IGN () Ictérica SI () NO () IGN () </td> </tr> </table>		Fiebre SI () NO () IGN () Dolor de cabeza SI () NO () IGN () Dolor de ojos SI () NO () IGN () Dolor de cuerpo SI () NO () IGN () Dolor de huesos SI () NO () IGN () Erupción cutánea SI () NO () IGN () Diarrea SI () NO () IGN () Escalofríos SI () NO () IGN () Tos SI () NO () IGN () Náusea o vómito SI () NO () IGN ()	Petequias SI () NO () IGN () Equimosis SI () NO () IGN () Vómito con sangre SI () NO () IGN () Sangre en deposición SI () NO () IGN () Sangrado de encías SI () NO () IGN () Sangre en la orina SI () NO () IGN () Sangrado vaginal SI () NO () IGN () Congestión nasal SI () NO () IGN () Dolor de cabeza SI () NO () IGN () Ictérica SI () NO () IGN ()
Fiebre SI () NO () IGN () Dolor de cabeza SI () NO () IGN () Dolor de ojos SI () NO () IGN () Dolor de cuerpo SI () NO () IGN () Dolor de huesos SI () NO () IGN () Erupción cutánea SI () NO () IGN () Diarrea SI () NO () IGN () Escalofríos SI () NO () IGN () Tos SI () NO () IGN () Náusea o vómito SI () NO () IGN ()	Petequias SI () NO () IGN () Equimosis SI () NO () IGN () Vómito con sangre SI () NO () IGN () Sangre en deposición SI () NO () IGN () Sangrado de encías SI () NO () IGN () Sangre en la orina SI () NO () IGN () Sangrado vaginal SI () NO () IGN () Congestión nasal SI () NO () IGN () Dolor de cabeza SI () NO () IGN () Ictérica SI () NO () IGN ()		
V. LABORATORIO PRUEBA DE LAZO Hematocrito: SI () NO () IGN () Resultado: () Fecha toma Muestra: ____/____/____ Serología: SI () NO () IGN () Resultado: _____ Fecha toma Muestra: ____/____/____ Aislamiento viral: SI () NO () IGN () Fecha de toma de 1era. Muestra (suero): ____/____/____ Fecha de toma de 2da. Muestra (suero): ____/____/____ Resultado: _____ Resultado: _____			
VI. EVOLUCIÓN DEL CASO A. Curado: _____ Fallecido: _____ C. Ignorado: _____ Fecha: ____/____/____			
VII. CARACTERÍSTICAS DEL LUGAR PROBABLE DE INFECCIÓN Condiciones favorables para la ocurrencia de la enfermedad en el lugar probable de infección: Insevitables no eliminados _____ Área de aniegos: _____ Desagües: _____ Depositos insevitables recolectados por el servicio público: A. Inexistente _____ B. Deficiente _____ C. Adecuado _____ D. Ignorado _____			
VIII. INVESTIGADOR Nombre de la Persona Responsable: _____ Cargo: _____ Firma y sello: _____			

Referencias bibliográficas

- 1 Kouri G, Guzmán MG, Bravo J, Triana C. Dengue haemorrhagic fever shock syndrome: lessons from the Cuban epidemic, 1981. WHO Bulletin OMS Vol. 67; 1989.
- 2 Kouri G, Guzmán MG, Bravo J: Haemorrhagic dengue in Cuba: History of an epidemic. Bull Pan Am Health Organ 20:24-30; 1986.
- 3 Gable D. Dengue and Dengue Hemorrhagic Fever. Clinical Microbiology Reviews, p. 480-496; 1998.
- 4 Dengue and dengue haemorrhagic fever in the Americas: Guidelines for prevention and control. Pan American Health Organization, Scientific Publication No. 548; 1994.
- 5 Kouri, G. Et. Al. Haemorrhagic dengue in Cuba: history of an epidemic. Bulletin of the Pan American Health Organization, 20: 24-30; 1986
- 6 Kouri G, Guzmán G et al. Reemergence of Dengue in Cuba: A 1997 Epidemic in Santiago de Cuba. Emergin Infectious Diseases. Vol. 4. No 1, January-March; 1998.
- 7 PinheiroFP, Chuit R. Emergence of Dengue Haemorrhagic fever in the Americas. Infections in Medicine. 15: 244-251; 1998.
- 8 Lastres JB Historia de la Medicina Peruana. La medicina en la República. Vol. III UNMSM; 1951.
- 9 Villar L Gaceta Médica N° 4 Lima; 1877.
- 10 Arce J. Sobre la supuesta endemicidad de la fiebre amarilla en la costa del Perú. Anales de la Facultad de Medicina. Lima; 1919.
- 11 MINSA/USAID Proyecto Vigía. Mapa entomológico de los principales vectores de enfermedades en el Perú. Guillermo Calderón Falero; 1988.
- 12 Phillips I, Need J, Escamilla J, Colán E, Sánchez S Rodríguez, et al. Primer brote de dengue documentado en la región Amazónica del Perú. Bol. Of Sanit. Panam. 114 (6); 1993.
- 13 Watts D.M. Ramírez G, Cabezas C, et al. Outbreaks of dengue fever in the Amazon Basin Region and The Northwestern Pacific Coastal Plains of Peru.
- 14 Porter KR, Ewing D, Puri B, Hayes CG, Halsted SB, Watts DM. Genotype analysis of Dengue 2 viral isolates from patients in the Amazon River Basin of Peru. Program and abstract of the 46 th Annual Tropical Medicine and hygiene . vol. 57; 1997
- 15 Guzmán, G. Dengue Hemorrágico en niños. Instituto Nacional de Salud. República de Colombia; 1990.
- 16 Martinez E. Dengue y dengue hemorrágico. Editorial Universidad Nacional de Quilmes. Buenos Aires; 1998.
- 17 Casals J. Hemagglutination with arthropodborne viruses. J Exp Med 99:429-449; 1954
- 18 Leitmeyer K, Vaughn D, Watts D et al. Dengue virus structural differences that correlate with pathogenesis. Journal of Virology, 73: 738-747; 1999.
- 19 Amaro S. Alas amarillas Editorial Científico-Técnica. Ministerio de Cultura. Cuba; 1983.
- 20 Halstead SB Etiologies of the experimental dengues of Siler and Simmons. Am. J Trop Med. Hyg; 23:973-982; 1974.
- 21 Ehrenkranz NJ Dengue. IN: Hoeprich P.D. Ed. Tratado de Enfermedades Infecciosas. Ed Científico Técnicas La Habana pp 723-726; 1985.

- 22 Gluber DJ, Clark G. , Community- based integrated of *Aedes aegypti* : a brief overview of currents programs. *Am J Trop Med. Hyg* 50 (suppl) : 50 –60; 1994.
- 23 WHO. Dengue haemorrhagic fever. Diagnosis, treatment and control 2nd edition; 1997.
- 24 Van der Stuyft et al. Urbanization of yellow fever in Santa Cruz, Bolivia. *Lancet*, Volume 353, Number 9164; 1999.
- 25 Nelson Michael J. *Aedes aegypti*: Biología y Ecología. Organización Panamericana de la salud. Washington, D. C.; 1986.
- 26 Bueno C, Vela F, Llontop A, Carranza J. Dengue en San Martín: seis años de experiencia.. Serie Hojas Amazónicas de Salud Pública N°2. DISA San Martín, MINSA; 1998.
- 27 Halsted SB Observations related to pathogenesis of dengue haemorrhagic fever. VI Hypothesis and discussion. *Yale J Biol. Med.* 42: 350-360; 1981.
- 28 Kouri et al Dengue haemorrhagic fever/dengue shock syndrome: lessons from the Cuban epidemic. 1981 *Bull WHO*; 87: 375-380; 1989.
- 29 Guzmán G, Kourí G. Advances in the Molecular Epidemiology Studies of Dengue Viruses. *Archivos Venezolanos de Medicina Tropical*. Volumen 1; 1997.
- 30 Watts D, Porter K, et al. Failure of secondary infection with American genotype dengue 2 to cause dengue haemorrhagic fever. *Lancet*. Vol. 354, October; 1999.
- 31 Kuno G., Gluber D, Oliver A. Use of «original antigenic sin» theory to determine the serotypes of previous dengue infections. *Transaction of the royal Society of Tropical medicine and Hygiene* 87, 103 - 105; 1993.
- 32 Tadeu L, Figueiredo M, Fonseca B. Dengue. *Doencas Infecciosas e Parasitarias do Veronesi*; 1999.
- 33 Ennis FA. Early immune activation in acute e dengue illness is related to development of plasma leakage and disease severity. *J Infect Ids.* 179: 755 - 62; 1999.
- 34 Rosen, L. The Emperor's new clothes revisited, or reflections on the pathogenesis os dengue haemorrhagic fever. *Am. J. Trop. Med. Hyg* . 26 : 337 – 343; 1977.
- 35 Gluber D, Reed D, Rosen l, and Hitchcock.. Epidemiologic , clinical and virologic observations on dengue haemorrhagic fever in the Kingdom of Tonga . *Am. J. Trop. Med. Hyg* . 27: 581 – 589; 1978.
- 36 Kurane I, Ennis F. Immunopathogenesis of dengue virus infections. *CAB INTERNATIONAL (Dengue and Dengue Haemorrhagic Fever, eds D.J. Gubler and G. Kuno)*; 1997.
- 37 Hammon W & Mc D . Dengue Haemorrhagic fever – do we Know its cause? *Am J. Trop Med. Hyg* 22, 82 – 91; 1973.
- 38 Deparis X, Murgue B, Roche c, Cassar O and Chungue E. Changing clinical and biological manifestations of dengue during ten dengue – 2 epidemic in French Polynesia in 1996/ 97 description and analysis in prospective study. *Tropical Medicine and International Health* , vol. 3 pp. 859 –865; 1998.
- 39 Rigau – Pérez J, Clark G, Gubler D, Reiter P, et al. Dengue and dengue haemorrhagic fever. *Lancet*; 352 : 971-77; 1998.
- 40 Dengue hemorrágico” diagnóstico tratamento e controle. Organização Mundial da Saúde. Genebra; 1987.
- 41 Ennis FA . Early clinical and laboratory indicators of acute dengue illness. *Journal Infections Disease*. Aug; 176: 313 -21; 1997.
- 42 Burke DS, Nisalak A, Johnson DE, et al. A prospective study of dengue infection in Bangkok.

- 43 Richard's A, Bagus R, Baso S, Follows G, et al. The first reported outbreak of dengue haemorrhagic fever in Iran Jaya , Indonesia. *Am. Trop. Med. Hyg.* 57: pp. 49 –57; 1997.
- 44 Kuberski T, Rosen L, Reed D, et al. Clinical and laboratory observations on patients with primary and secondary dengue type 1 infections with haemorrhagic manifestations in Fiji . *Am J Trop Med. Hyg.* 26: 775 – 83; 1977
- 45 Figueredo LTM, Owa MA, Carlucci RH et al. Estudo sobre diagnóstico laboratorial e sintomas do dengue , durante epidemia ocorrida na região de Riberão Preto, Sp, Brasil. *Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo* 34: 121-30; 1992.
- 46 Cunha RV, Netto GF,. Aspectos clínicos – epidemiológicos do dengue hemorrágico no-municipio do Rio de Janeiro. *Rev. Soc. Bras Med. Trop* 24 (suppl.2): 123; 1991.
- 47 Martínez-Torres E, Dengue y dengue hemorrágico: aspectos clínicos. *Salud Pública México*; 37 supl: 22-44; 1995.
- 48 Sumarmo, Talogo W, Asin A, eta al. Failure of hydrocortisone to effect outcome in dengue shock syndrome. *Pediatrics*, 69: 45; 1982.
- 49 Tierney LM, Messina LM. Blood vessels and lymphatics. En .*Current , Medical Diagnosis and Treatment*. 36th edition;1997.
- 50 Plan Nacional de prevención del dengue y control del A. *Aegypti*. Ministerio de Sanidad y asistencia Social de Venezuela; 1993.
- 51 Ministerio de Salud. Normas para la prevención y control del Dengue. Oficina General de Epidemiología; 1990.
- 52 Manual de Procedimientos de Laboratorio para la obtención y envío de muestras. Instituto Nacional de Salud. Ministerio de Salud. Serie de: Normas técnicas N° 15.
- 53 Guzmán G, Kourí G. Advances in Dengue Diagnosis. *Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology*, Nov. 621-627; 1996.
- 54 Rosario D, Álvarez M, Díaz J, et al. Reacción en cadena de la polimerasa para la detección rápida y determinación del serotipo de virus del dengue en muestras clínicas. *Rev. Pan-American Salud Pública/Pan Am. J. Public Health* 4; 1998.
- 55 Pelegrino J, Arteaga E, et al. Normalización de técnicas inmunohistoquímicas para la detección de antígenos del virus dengue en tejidos embebidos en parafina. *Rev. Cubana Med. Trop*; 49: 10-7; 1997.
- 56 Vaughn D, Nisalak A, Kalayanarooj, Solomon T, et al. Evaluation of a rapid Immunochromatographic test for diagnosis of Dengue Virus infection. *Journal of Clinical Microbiology*, 234 - 238; 1998.
- 57 Ministerio de Salud. Vigilancia Epidemiológica de las Enfermedades Transmisibles. Guía para el nivel local. Oficina General de Epidemiología; 1997.
- 58 Organización Panamericana de la Salud. Plan continental de ampliación e intensificación del combate al Aedes aegypti. Caracas, Venezuela; 1997.

