



Dengue: enfermedad emergente en las Américas

Prof. Dr. Antonio Arbo
Instituto de Medicina Tropical
Universidad Nacional de Asunción

Jornadas Nacionales del Centenario de la
Sociedad Argentina de Pediatría
Buenos Aires, 14-16 de abril de 2011

Objetivos

- Conceptos generales
- Clasificación de Dengue OMS 1974
- Estudio DENCO
- Nueva propuesta de clasificación DENCO/OMS 2008
- Guia de operaciones in situ
- Experiencia en el Paraguay

Dengue: El virus

- Flavivirus (RNA)
- Cuatro serotipos estrechamente relacionados
- Recuperación de la infección por un serotipo provee **inmunidad de larga duración contra el mismo serotipo** e inmunidad transitoria y parcial contra los demás
- La **infección secuencial con diferentes serotipos** incrementa el **riesgo de dengue hemorrágico**

Dengue: Vectores

Vector principal:

Aedes aegypti

A. a. queenslandensis (forma urbana)

A. a. formosus (forma selvática)

Vector secundario:

Aedes albopictus (“mosquito tigre”)

Ciclo del Dengue

Enfermo con Dengue (Día 1 al 5)

8 to 11 días

Mosquito infectivo

15-65 días

Transmisión de la infección

Dengue: Epidemiología

Indice de ataque en susceptibles:

40 – 50% (hasta 80 – 90%)

Indice de letalidad del dengue
hemorrágico:

>20% (sin tratamiento)

1% (con tratamiento)

Dengue: Situación actual

1970: Epidemias esporádicas de Dengue hemorrágico (9 países)

1995: N° de epidemias se cuadruplican

1998: >600.000 casos en la Americas

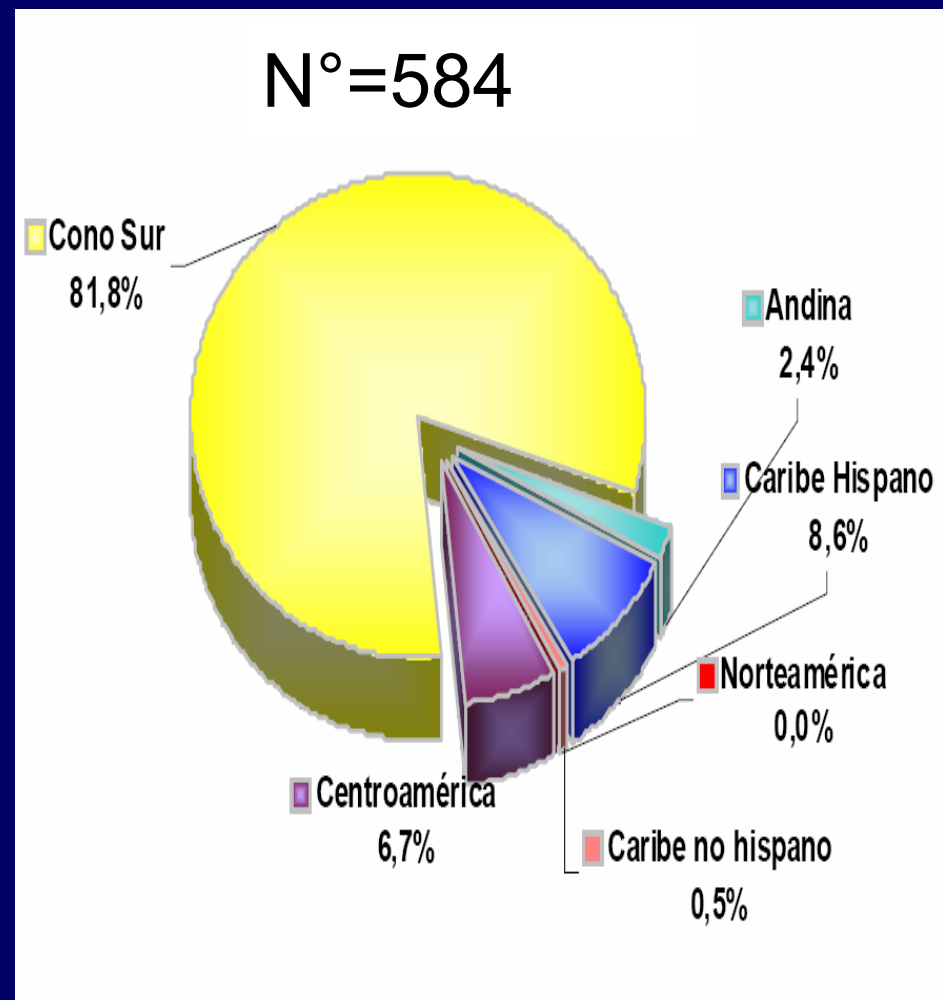
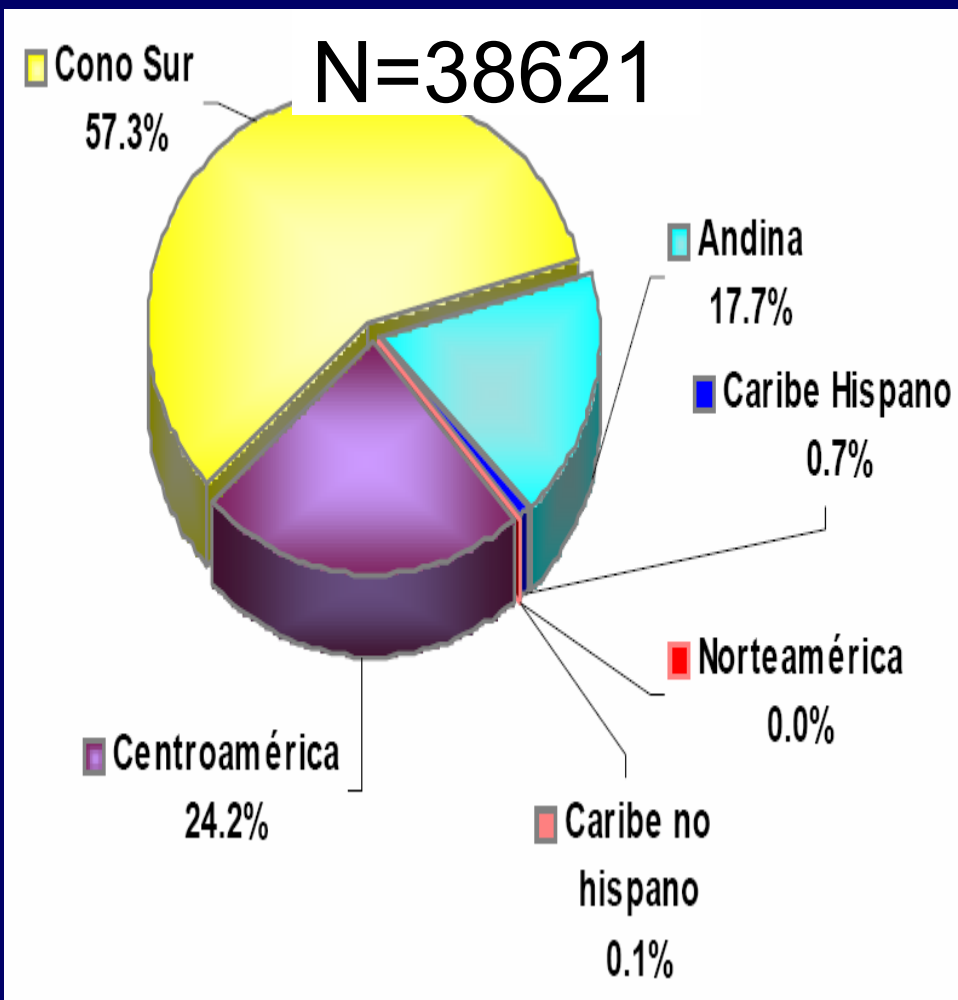
11.000 casos de Dengue Hemorrágico

2000: 50 millones de casos anuales en el mundo

40% de la población mundial en riesgo

2010: El cono sur de las Américas: area de mayor actividad del virus

Dengue en el Cono Sur de las Américas: mayor N° de casos y muertes



Dengue: espectro clínico de la enfermedad

SUBCLINICA

Fiebre

Dengue
clásico

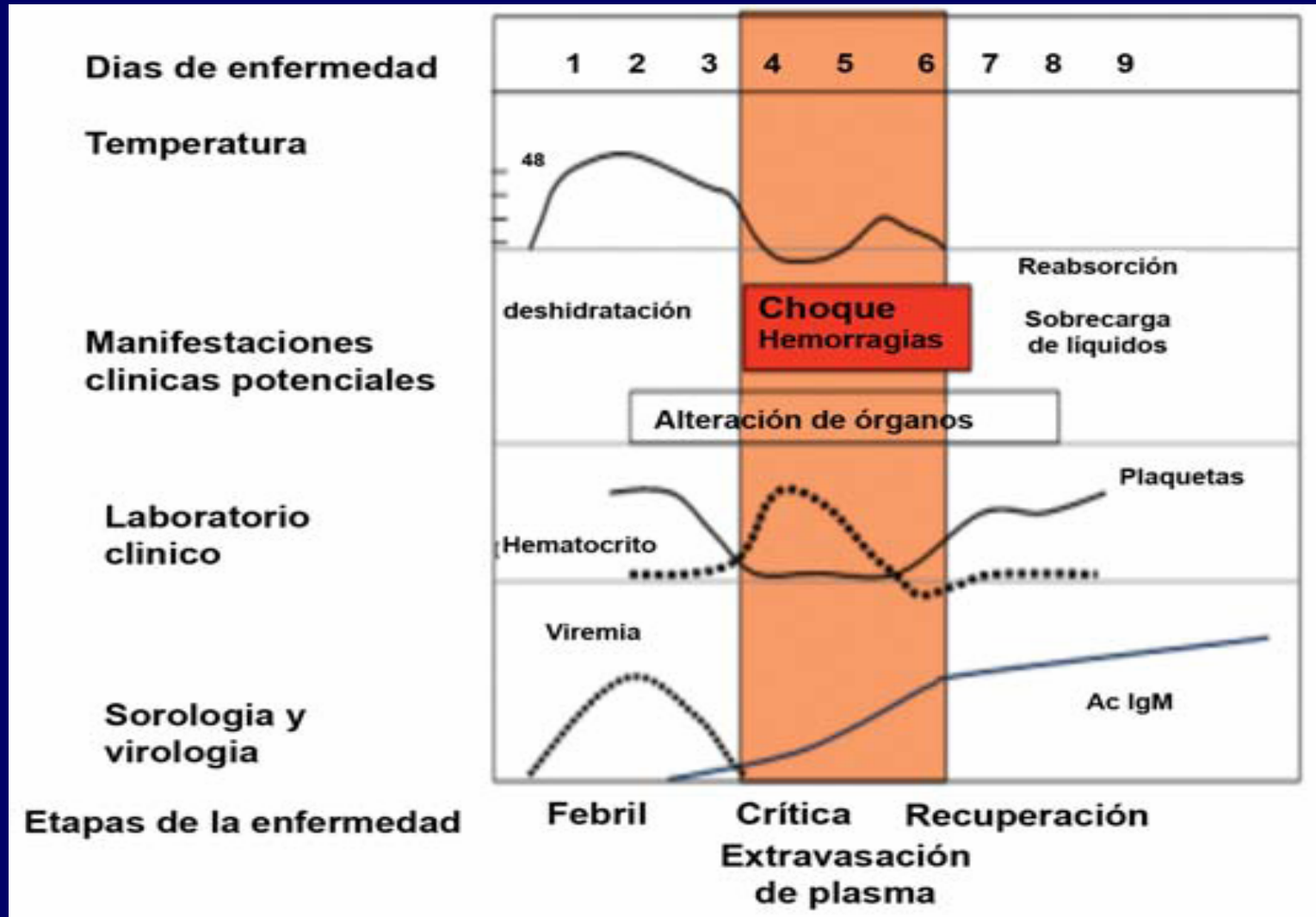
Dengue
grave



Curso del Dengue

- Dengue es una enfermedad sistémica y dinámica
- Espectro clínico amplio
- Incluye formas de manifestaciones clínicas severas y no severas
- Después de un periodo de incubación la enfermedad comienza abruptamente y evoluciona en 3 fases:
 - Fase febril
 - Fase crítica
 - Fase de recuperación

El curso de la enfermedad del dengue



Fase Febril

- Usualmente dura 2-7 días
- Debe monitorerarse por la defervescencia y los signos de alarma, fundamentales para reconocer la progresión a la fase crítica.
- La defervescencia ocurre ente los días 3 – 7 de enfermedad
 - Cuando la temperatura cae a 37.5-38°C o menos y permanece en esos niveles.

Fase Crítica – Signos de Alarma

- Puede evolucionar a dengue severo:
 - Escape severo de plasma que lleva al choque (choque por dengue) \pm distrés respiratorio
 - Sangrado severo y/o
 - Daño severo de órganos
- El periodo de escape de plasma, clínicamente severo, usualmente dura de 24 a 48 horas

Diagnóstico

(Prueba del torniquete)



Manifestaciones de extravasación en el dengue



RELLENO CAPILAR



Fase de convalecencia

- La reabsorción gradual de fluidos a partir del compartimiento extravascular ocurre en las siguientes 48–72 horas
- Aumenta la sensación de bienestar, se estabiliza la hemodinamia y mejora la diuresis.
- Puede aparecer el clásico rash de “islas blancas en un mar rojo”
- El Hto se estabiliza o puede disminuir por el efecto de dilución de la reabsorción de líquidos
- El recuento de GB usualmente comienza a aumentar enseguida después de la defervescencia
- La recuperación de las plaquetas es típicamente más tardía que el de los leucocitos

Dengue: exantema de “islas blancas en un mar rojo”



Fase de convalecencia

- La reabsorción gradual de fluidos a partir del compartimiento extravascular ocurre en las siguientes 48–72 horas
- Aumenta la sensación de bienestar, se estabiliza la hemodinamia y mejora la diuresis.
- Puede aparecer el clásico rash de “islas blancas en un mar rojo”
- El Hto se estabiliza o puede disminuir por el efecto de dilución de la reabsorción de líquidos
- El recuento de GB usualmente comienza a aumentar enseguida después de la defervescencia
- La recuperación de las plaquetas es típicamente más tardía que el de los leucocitos

Definición de Fiebre por dengue o Dengue clásico

- Vive en area endémica o ha viajado a ellas
 - Fiebre *mas* dos de los siguientes
 - Nauseas, vómitos
 - Dolores osteomioarticulares
 - Dolor retroocular
 - Mialgias
 - Artralgia/dolor oseo
 - Exantema
 - Algun sangrado o hemorragia (prueba del torniquete, epistaxis)
 - Leucopenia
- Más confirmación de laboratorio * o nexo epidemiológico

Dengue: Clasificación de la OMS 1974 (modificaciones 1986, 1994, 1997)

- Fiebre del dengue (o dengue clásico)
- Fiebre hemorrágica del dengue
 - sin síndrome de choque (FHD)
 - con síndrome de choque (FHD/SCD)

Diferencia entre FHD y FD

- La **fuga capilar** es la diferencia crítica entre FHD y la FD
- El escape de plasma condiciona:
 - Acumulación extravascular de fluidos (ascitis, derrame pleural)
 - Incremento del hematócrito
 - Hipoalbuminemia
 - Hemorragias
 - Choque

Definición operativa de Fiebre hemorrágica por dengue: cuatro criterios

1. Fiebre (o haber presentado en la semana)
2. Manifestaciones hemorrágicas (espontáneas o inducidas-prueba del lazo)
3. Plaquetas $\leq 100,000/\text{mm}^3$
4. Extravasación de plasma o fuga capilar
 - Hematocrito $\geq 20\%$ del promedio para la edad y población que se considere o descenso $\geq 20\%$ después del tratamiento con rehidratación
 - Derrames serosos: ascitis, derrame pleural, derrame pericárdico
 - Hipoalbuminemia

Dengue: Clasificación de la OMS 1974 (modificaciones 1986, 1994, 1997)

Limitaciones:

- Dengue clásico con manifestaciones hemorrágicas
- Dengue en pacientes con comorbilidad
- Fiebre del dengue con complicaciones inusuales ("dengue visceral")
- Fiebre del dengue con choque sin trombocitopenia $<100000/\text{mm}^3$
- Fiebre del dengue con choque sin manifestaciones hemorrágicas

Casos de dengue que ingresaron con hipotensión

Caso	Hemorragia	Trombocitopenia	Extravasación (Hto)
1	+++	+++	NO (38%)
2	++	NO	NO (25%)
3	ND	NO	NO (39%)
4	ND	NO	NO (39%)
5	ND	NO	NO (32%)
6	Neg	+++	NO (40%)
7	+++	NO	NO (33%)

Estudio DENC0 (Dengue Control) (Auspiciado por TDR/OMS)

Objetivo:

- obtener información de un numero elevado de enfermos con dengue confirmado
- encontrar una forma mejor de clasificarlos
- identificar cuales serían los signos de alarma que fueran útiles para mejorar el protocolo de manejo de casos de dengue

Estudio DENCO (Dengue Control) (Auspiciado por TDR/OMS)

- 2.000 enfermos con dengue confirmado (7 países, 2 continentes)
- 18% a 40% de los casos no pudieron ser clasificados
- 15% de casos con choque tampoco pudieron ser clasificados como casos graves de dengue, porque no cumplían con alguno de los criterios para ser considerado caso de FHD/SCD

Propuesta de Clasificación binaria del dengue (DENCO/OMS, 2008): DENGUE y DENGUE SEVERO

Criterios de DENGUE SEVERO:

- a) Extravasación severa de plasma (choque hipovolémico, y/o dificultad respiratoria por exceso de líquidos acumulado en el pulmón)
- b) Hemorragias severas, según criterio del médico tratante
- c) Afectación grave de órganos: hepatitis severa (GPT/GOT >1000 unidades), encefalitis (Glasgow <15), otros órganos (ej. miocarditis)

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

Nueva clasificación del Dengue

Dengue ± signos de alarma

Dengue grave

SIN **CON**
Signos de alarma

1. Extravasación grave de plasma
2. Hemorragia severa
3. Alteración grave de órganos

Probable Dengue

Fiebre y 2 de los sigtes:
• Anorexia y náuseas
• Exantema
• Dolores Corporales
• Leucopenia
• Prueba del lazo +
• Cualquier signo de alarma

Signos de alarma*

- Dolor abdominal (o a la palpación)
- Vómitos persistentes
- Acumulación clínica de líquidos
- Sangramiento de mucosas
- Letargia/intranquilidad
- Dolor precordial
- Hepatomegalia >2cm (adultos)
- Laboratorio: Incremento del HTO concurrente con descenso de plaquetas

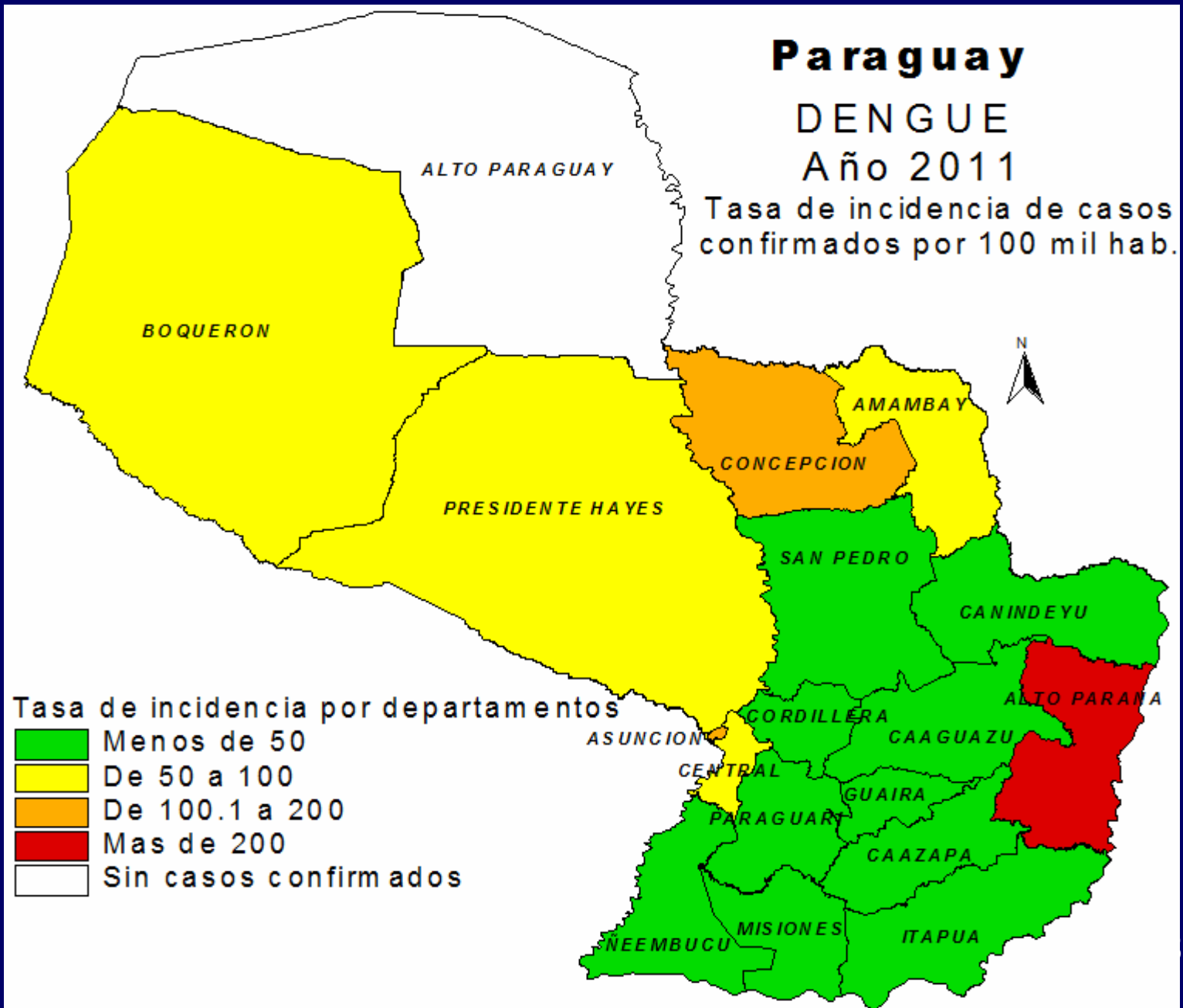
1. Extravasación severa de plasma conducente a:

- Choque (SCD)
 - Acumulación de líquidos con distres respiratorio
- ## 2. Hemorragia severa según criterio clínico
- ## 3. Alteración grave de órganos
- Hígado: GPT o GOT ≥ 1000
 - SNC: Disminución de la conciencia
 - Corazón y otros órganos

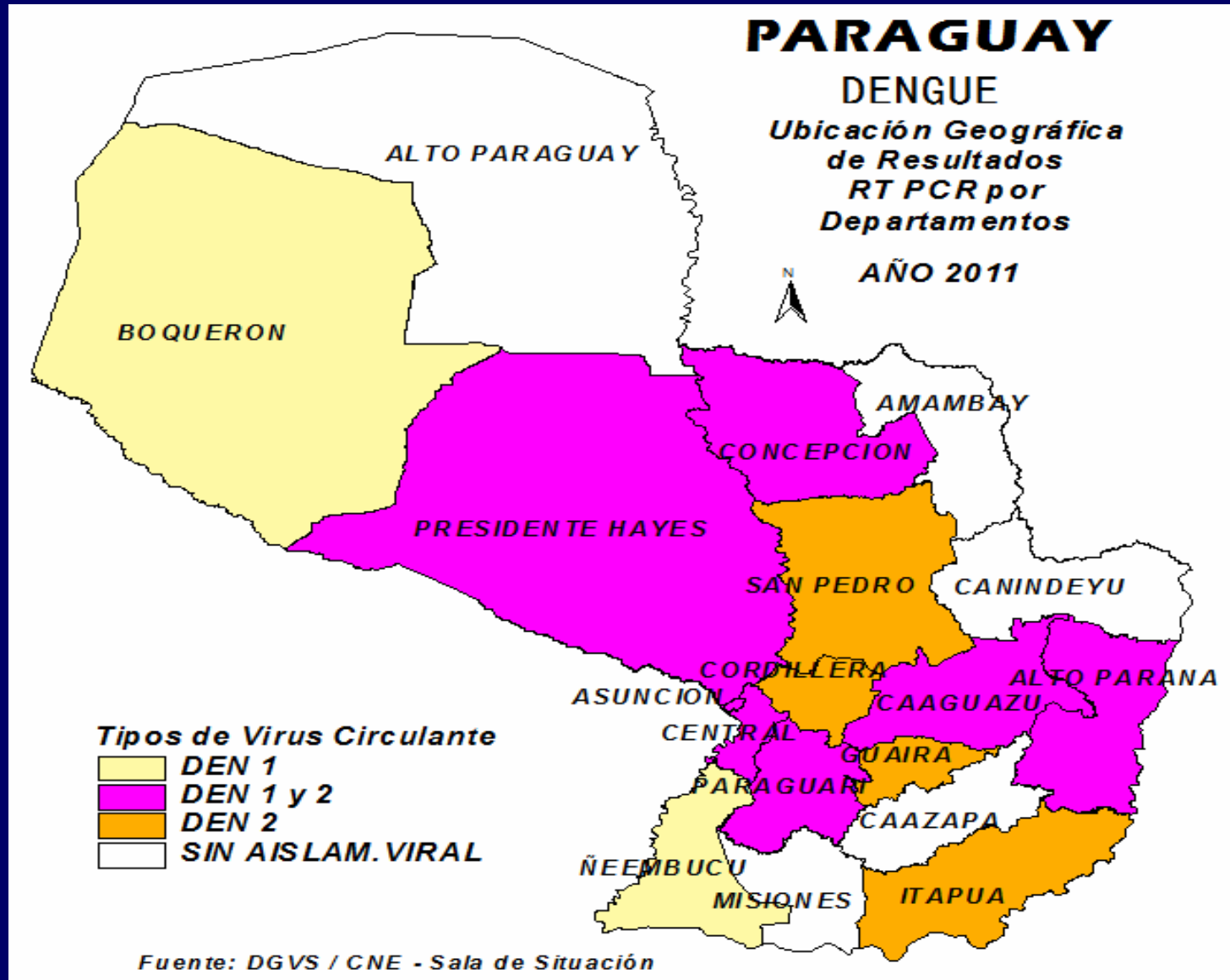
Confirmación lab de dengue (important e cuando no

*Requiere observación estricta e intervención médica

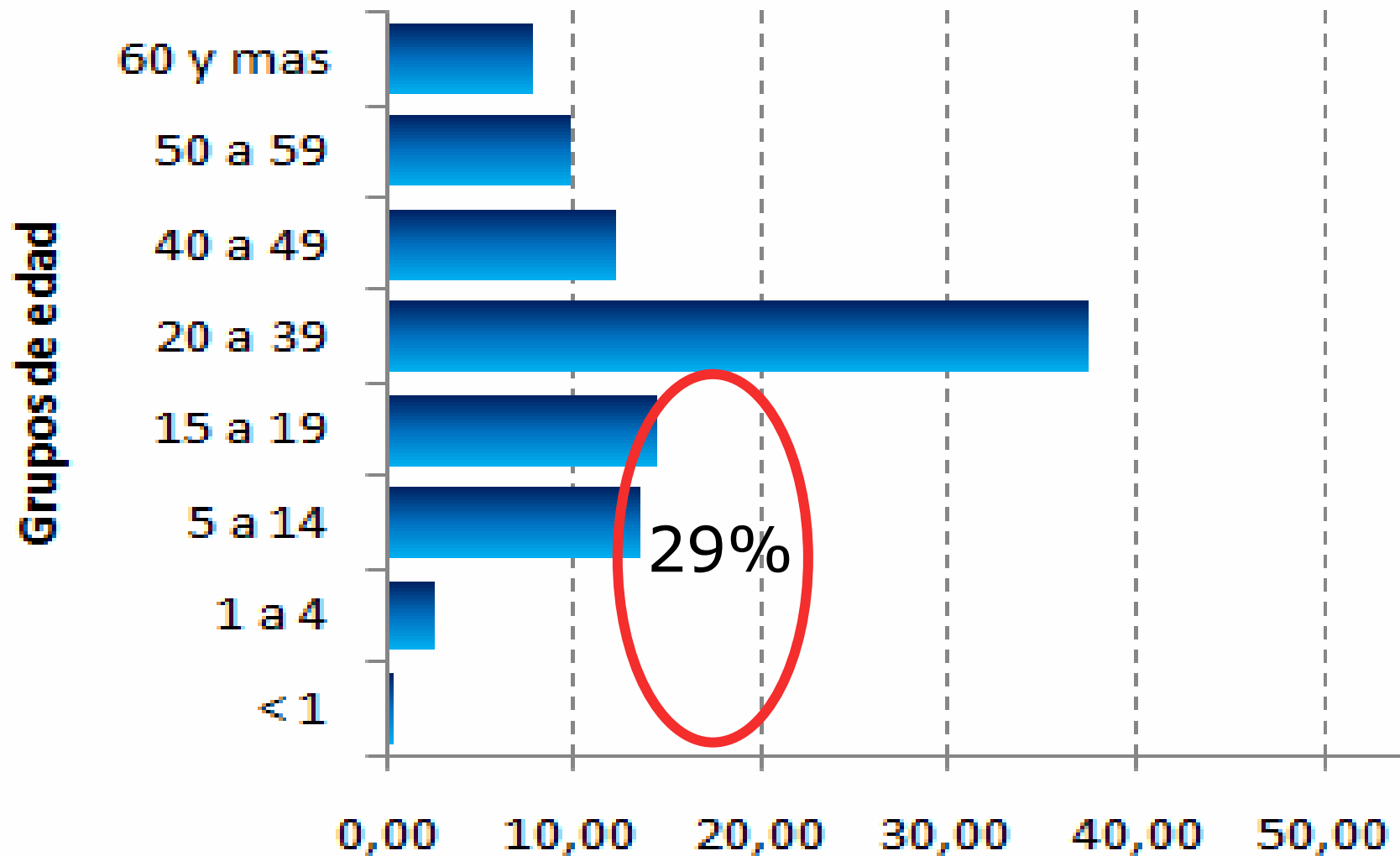
Dengue en Paraguay: año 2011



Serotipos circulantes de Dengue en Paraguay: año 2011



Dengue en Paraguay: año 2011





Encare Clinico en Urgencias
del paciente con DENGUE

ES DENGUE ???

TIENE SIGNOS de ALARMA ??

Tiene datos de Dengue grave ???!

Las cinco preguntas claves en la evaluación de un caso de dengue

A) tiene dengue?

B) -tiene sangramiento no severo o trombocitopenia $<100000/\text{mm}^3$?

-tiene alguna comorbilidad?

C) tiene signos de alarma?

D) está en choque?

Escenario 1

- A) tiene dengue? SI
- B) tiene sangramiento no severo o plaquetas <100000 ? NO
- C) tiene alguna comorbilidad? NO
- D) Tiene signos de alarma? NO
- D) está en choque? NO

Grupo A – El paciente pueden ser enviado a su hogar

Escenario 2

- A) tiene dengue? SI
- B) tiene sangramiento no severo o plaquetas $<100000/\text{mm}^3$? SI
- C) tiene alguna comorbilidad? SI
- D) Tiene signos de alarma? NO
- D) está en choque? NO

Grupo B – El paciente deben ser internado en un hospital distrital, regional o de referencia

Comorbilidades como factor de riesgo en dengue

- Embarazo
- Edades extremas de la vida (<1 año y >65 años)
- Obesidad, diabetes mellitus, desnutrición severa, enfermedades hemolíticas crónicas, cancer, colagenosis y cualquier enfermedad crónica sistémica
- Tratamiento con anticoagulantes o corticoides
- Circunstancias sociales tales como vivir sólo, o muy distante de la unidad de salud sin medio de transporte confiable

Escenario 3

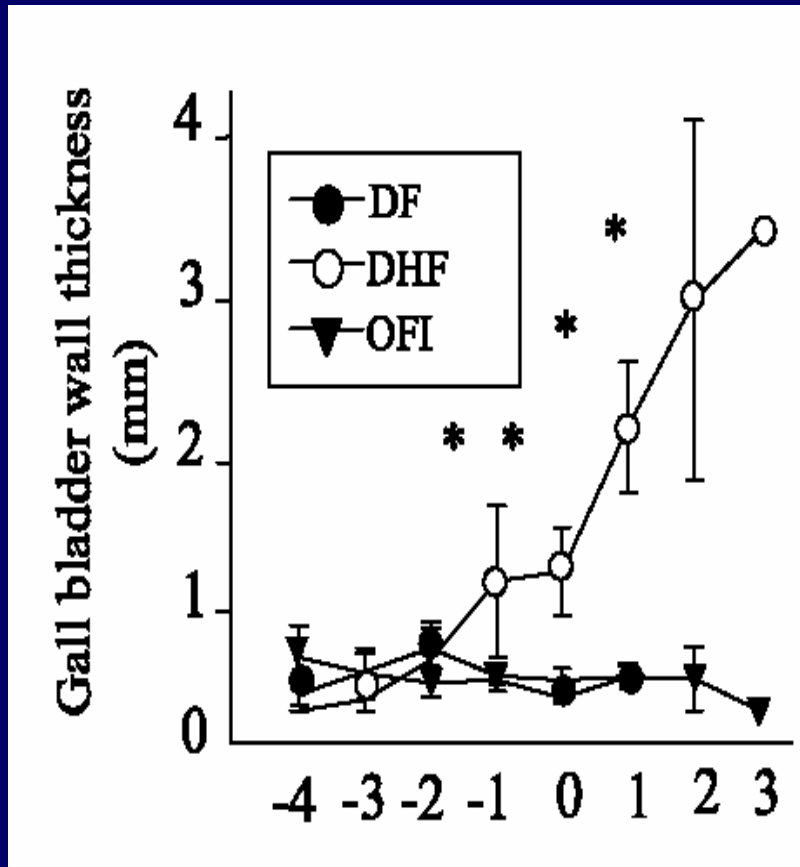
- A) tiene dengue? SI
- B) tiene sangramiento no severo o plaquetas $<100000/\text{mm}^3$? SI/NO
- C) tiene alguna comorbilidad? SI/NO
- D) Tiene signos de alarma o signos tempranos de choque? SI
- D) está en choque profundo? NO

Grupo C – El paciente deben ser internado en un hospital regional o de referencia

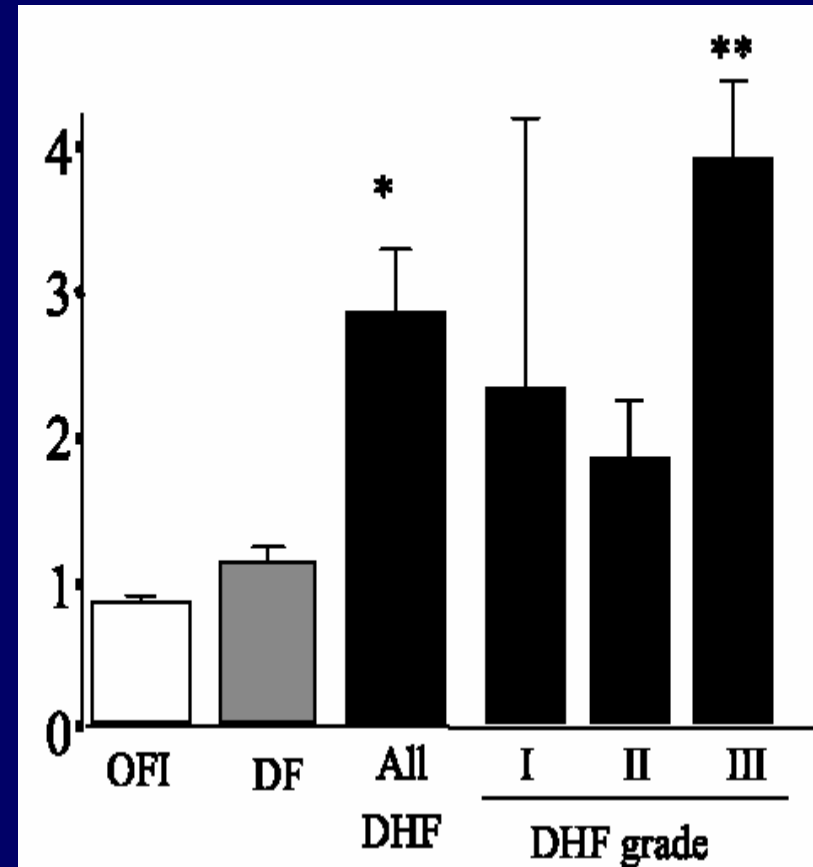
Signos de alarma en dengue

- Dolor abdominal intenso y sostenido (o la palpación)
- Vómitos persistentes
- Sangramiento de mucosas o hemorragias espontáneas
 - Petequias, equímosis, hematomas
 - Gingivorragia, sangrado nasal
 - Vómitos con sangre
 - Heces negruzcas o con sangre evidente
 - Mestrucación excesiva / sangrado vaginal
- Acumulación clínica de líquidos (ascitis, derrame pleural)
- Cambio de fiebre a hipotermia con sudoración profusa, postración o lipotimia
- Cambios del estado mental: Letargia/intranquilidad
- Dolor precordial
- Hepatomegalia >2cm (adultos)
- *Laboratorio*: Incremento del HTO concurrente con descenso de plaquetas
- USG: pared vesicular >4-6 mm

USG en dengue: engrosamiento de la pared vesicular



mm de espesor



Tratamiento de pacientes con Dengue del Grupo B

- Estabilice al paciente, en el lugar del diagnóstico
- Obtener un Hematocrito al ingreso
- Administre Líquidos IV: Lactato de Ringer o Solución Salina Isotónica:
 - pasar una carga de 10 ml/kg en una hora. **RE-EVALUAR.**
- Sí el paciente se estabiliza, seguir con Solución Salina/dextrosalina
 - 7 ml/kg/hora (≤ 15 kg) o 5 ml/kg/hora (> 15 kg) por 2 horas
 - 5 ml/kg/hora (≤ 15 kg) o 3 ml/kg/hora (> 15 kg) por 2 horas
- Obtener un 2do hematocrito (a las 2 hs):
 - Hto igual o en descenso: Hidratación de mantenimiento
 - Hto en ascenso: Nueva carga de Suero Fisiológico a 10ml/kg en una hora
- Sí aparecen signos de choque, manejar como grupo D

Grupo B – Paciente derivado al hospital: conceptos importantes

- Aportar el mínimo de fluidos IV necesario para mantener una buena perfusión y diuresis de por lo menos 1 ml/kg/hr
- Habitualmente los fluidos IV son necesarios por solamente 24 – 48 hr
- Reducir los fluidos IV gradualmente cuando la severidad del escape de fluidos disminuye, cerca del final de la fase crítica indicado por:
 - La diuresis y/o la ingesta oral de fluidos son adecuadas
 - El hematocrito disminuye por debajo de la línea de base en un paciente estable.

Escenario 4

- A) tiene dengue? SI
- B) tiene sangramiento no severo o plaquetas $<100000/\text{mm}^3$? SI/NO
- C) tiene alguna comorbilidad? SI/NO
- D) Tiene signos de alarma? SI/NO
- D) está en choque profundo? SI**

Grupo D – El paciente deben ser internado o remitido a un hospital que disponga unidad de cuidados intensivos

Tratamiento de pacientes con Dengue del Grupo C

- Inicie el tratamiento en el primer lugar de atención
- Obtener un hematocrito al ingreso
- Administre líquidos IV: Ringer lactato o solución salina a 20 ml/kg/bolo (en 3 a 5 minutos), puede repetirse c/20 minutos hasta un volumen de 60 ml/kg/h o más y refiera a hospitales de referencia
- Hospitalizar en UTI
- Monitoreo minuto a minuto
- Oxígeno por mascarilla (alto flujo)
- Si se le ha administrado 3 bolos o más y no se ha estabilizado, medir la PVC y solicitar ecocardio
- Si la PVC es menor de 8 considere más cristaloides, los necesarios para recuperar la presión arterial o una diuresis \geq de 1cc/kg/h

Tratamiento de pacientes con Dengue del Grupo C

- Corregir acidosis, hipoglicemia, hipocalcemia
- Sí el paciente se estabiliza (el pulso es palpable), seguir con Solución Salina:
 - 10 ml/kg/hora por 2 horas
 - 7 ml/kg/hora (≤ 15 kg) o 5 ml/kg/hora (> 15 kg) por 2 horas
 - 5 ml/kg/hora (≤ 15 kg) o 3 ml/kg/hora (> 15 kg) por 2 horas
- Si sigue estable, pasar a Hidratación de mantenimiento
- Si el choque persiste a pesar del tratamiento intensivo, tomar un segundo Hematocrito
 - Hematocrito en ascenso: utilizar coloides como
 - Hemacel
 - Albúmina
 - Plasma Fresco Congelado
 - No utilizar dextran
 - Hematocrito en descenso: Transfusión de sangre

Tratamiento de pacientes con Dengue del Grupo C

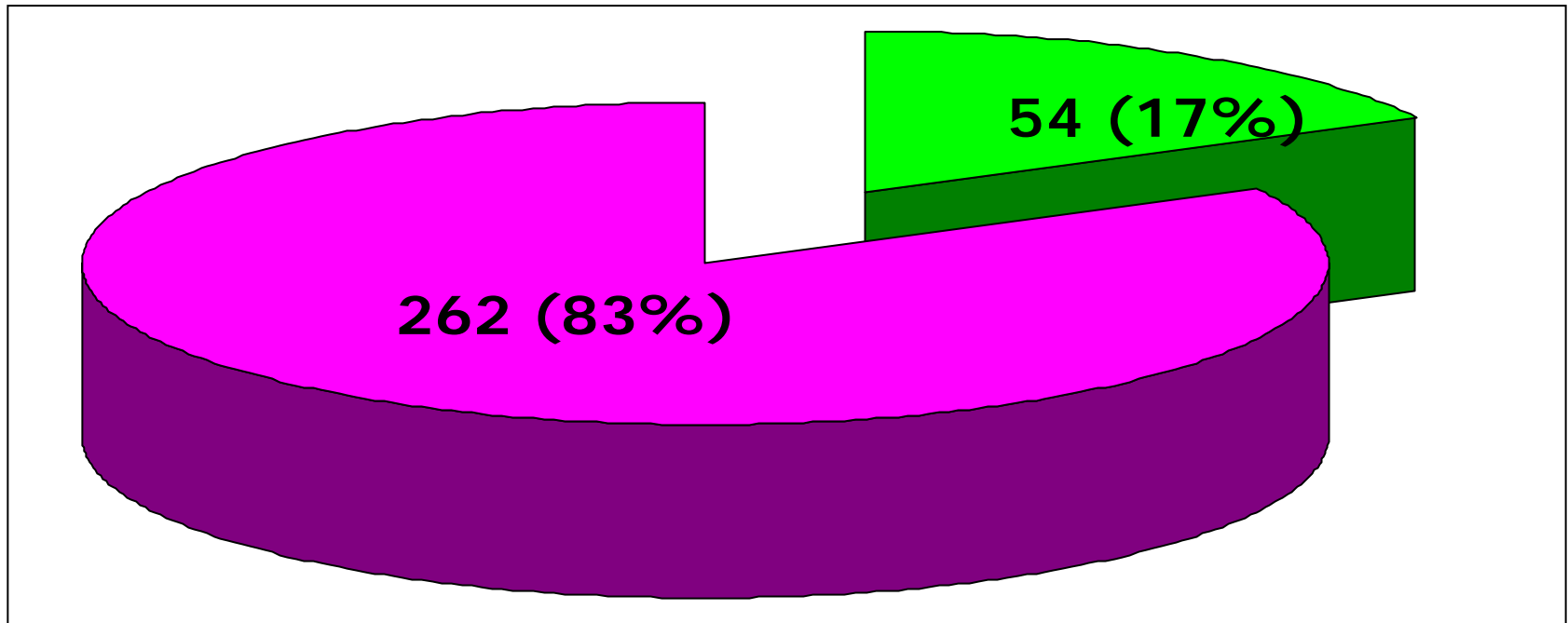
- Si persisten los signos de choque valorar:
 - Pérdidas ocultas
 - Insuficiencia cardiaca por miocardiopatía
 - Sangrado del SNC
 - Falla de bomba: considere el uso de inotrópicos
 - Hemorragias graves (caída del Hto $>40\%$ y/o Hb <10 gr/dl): transfundir CGR
- En caso de persistencia de sangrado moderado o grave a pesar de transfusión de GRC: transfundir plaquetas

Reported cases of dengue and hemorrhagic dengue fever in the 2007 dengue outbreak of Paraguay

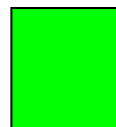
Total of cases	28143
Classical dengue fever	28088
Mortality	7 (0.024%)
Hemorrhagic dengue fever	89
Confirmed cases	55 (0.2%)
Suspected cases	34
Mortality	7 (13%)*

*DHF

Hospitalization by dengue fever in the Tropical Medicine Institute during the the first semester 2007



N=316



<15



Adults

Características demográficas de los niños con Dengue internados en el IMT

Nº de pacientes	62
Edad media(años)	13 \pm 1,3
< 5 años	3(5%)
5-12 años	26(42%)
13-17 años	33(53%)
Sexo F/M	2.3:1
Procedencia	
Urbana	45(72%)
Rural	17(28%)

Signos y síntomas al momento de la hospitalización niños con Dengue

Signos	N° pacientes= 62
Deterioro del sensorio	2(3%)
Manifestación Hemorrágica	29(47%)
Epistaxis	19
Gingivorragia	4
Metrorragia	8
Hematemesis	2(3%)
Prueba de torniquete positiva	29/45(65%)
Hipotensión	13(21%)
Extravasación documentada	9/60(15%)

Características comparativas conforme al número de expansiones

Variables	1 Expansión	> 1 Expansión	Valor p
Edad media(años)	11,3 \pm 3	11,3 \pm 3	NS
Plaquetas (x10 ³)	150 \pm 67	97 \pm 62	p<0.05
<100 000	3	18	p<0.01
<50 000	0	8	p<0.01
Glóbulos Blancos	3667 \pm 1400	3345 \pm 1500	NS
Hemoconc/ción	3	10	p<0.05
Extravasación	0	10	p<0.01
Hipotensión	2	11	p<0.01

Dengue en niños: dinámica en el tiempo

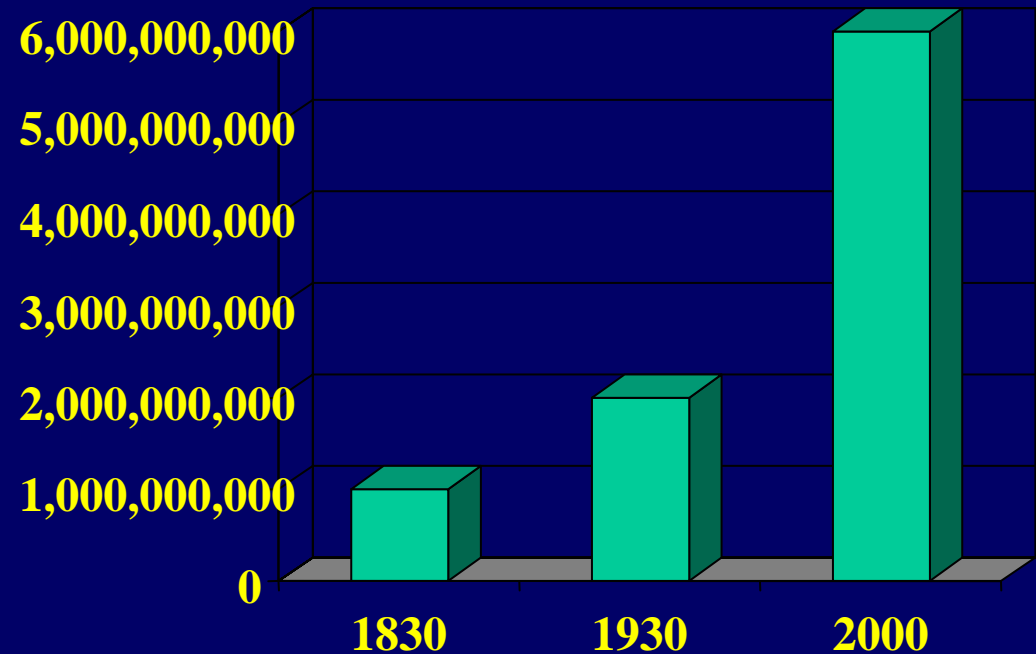
	2007 n=98	2009 n=28	2010 n=21	2011 n=62
	DEN3	DEN1 y 2	DEN 1	DEN1 y 2
Edad media	13 \pm 3	12 \pm 2,6	11 \pm 3.6	13 \pm 1,3
<5 a	2 (2%)	0	1	3(5%)
5-12 a	34(35%)	11(39%)	9 (43%)	26(42%)
13-17	62(63%)	16(57%)	11(52%)	33(53%)
Sexo F/M	1,6:1	1,5:1	1,3:1	2,3:1
Procedencia				
Urbana	72%	65%	90%	72%
UTI	9(9%)	3(11%)	3(14%)	3(6%)
DDI	2,4 \pm 1,7	4 \pm 2	3 \pm 1	4 \pm 2
Mortalidad	1(1%)	1(3,5%)	0	1(1,6%)
Plat <50000	29(29%)	0	6(29%)	9(15%)
Hemocon/i3n	6(6%)	12(43%)	6(29%)	14(23%)

Reemergencia del Dengue

Factores económico-sociales

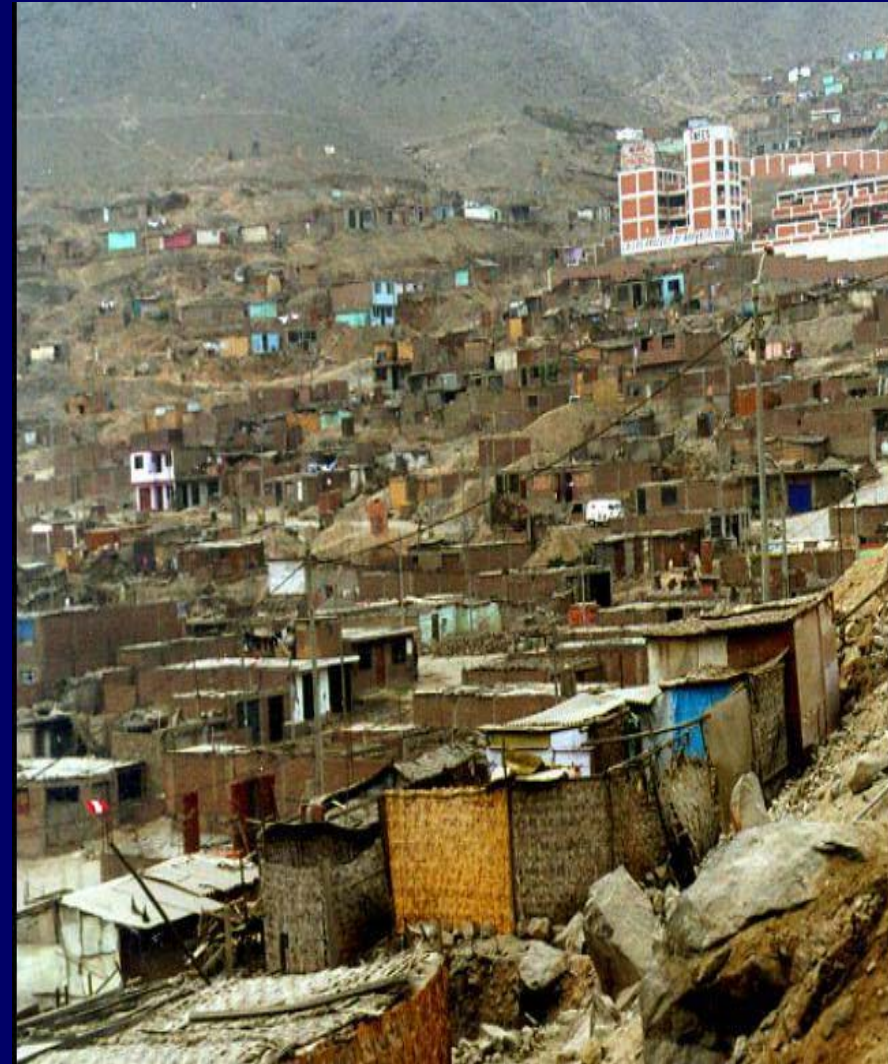
- Crecimiento poblacional sin precedente.
- Urbanización no controlada ni planificada.
- Aumento de la pobreza
- Inadecuado ordenamiento ambiental

Crecimiento Poblacional



Reemergencia del Dengue: Urbanización no controlada

- En 1954, el 42% de la población de América Latina vivía en zonas urbanas; en 1999, alcanzaba el 75%
- Los asentamientos informales proliferan debido a la pobreza.
- Carencia de servicios básicos: electricidad, agua corriente, alcantarillado, recogida de basuras
- Alta densidad poblacional



Reemergencia del Dengue:

Aumento de la pobreza

- 1980: 118 millones de personas pobres en América Latina, o un tercio de la población.
- 1990: 196 millones de pobres en América Latina—casi *la mitad de la población*
- *Crecimiento del 42% de la pobreza* (comparado con el 22% del crecimiento de la población)
- De los 78 millones de nuevos pobres en América Latina en los años 1980, *el 80% es urbano*



Fuente: Vilas, 1995.

Muchas gracias