

CONSENSO SOBRE ENFERMEDADES INFECCIOSAS REGIONALES EN LA ARGENTINA

Recomendaciones de la Sociedad Argentina de Pediatría- Comité Nacional de Infectología

DENGUE

Coordinadora: Dra. Cristina Euliarte *

Colaboradores: Dras.: Marys K. de Macarrein*, Chiarelli Gloria M*, Corallo Teresa A*, Antonieta Cayre**, Monica Rodríguez***

* Hospital Pediátrico. Resistencia. Provincia del Chaco. SAP

**Dirección de Epidemiología. Ministerio de salud. Provincia del Chaco

*** Hospital Municipal "Carlos Rodriguez", Arroyito. Provincia de Córdoba. SAP

a) Magnitud del problema a nivel mundial

En el mundo actual, donde la globalización y los cambios climáticos nos obligan a considerar nuevos temas ecológicos, políticos, económicos, demográficos y sociales, ocupa un espacio importante el problema de las enfermedades emergentes y re-emergentes, entre las cuales el dengue y el dengue hemorrágico se destacan por su rápida expansión y aumento de la morbi-mortalidad.

Los brotes de dengue se han convertido en una de las mayores amenazas sanitarias del mundo .Nuevas estimaciones elevan la cifra de personas en riesgo de contraer el dengue, de 2.000 a 3.600 millones y los infectados de 50 a 500 millones.

Según la OMS, el dengue es una enfermedad endémica en 100 países del mundo; entre 50 y 100 millones de personas contraen la enfermedad anualmente, 500.000 de ellas padecen la enfermedad grave y unas 22.000 mueren.

Figura 1 Distribución mundial de dengue



Fuente: CDC: <http://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2012/chapter-3-infectious-diseases-related-to-travel/dengue-fever-and-dengue-hemorrhagic-fever.htm#2332>

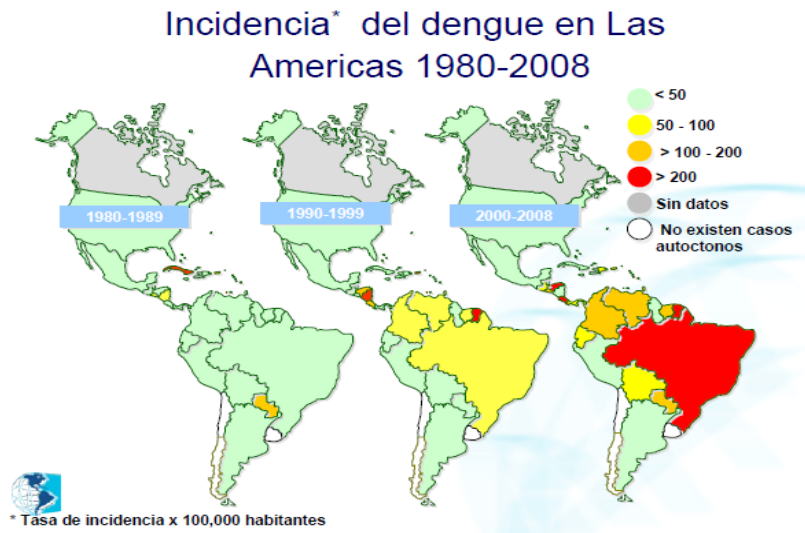
b) Situación epidemiológica en América latina

La presencia del dengue en el continente americano se remonta 200 años atrás. La primera documentación por laboratorio es en el año 1963 (Cuenca del Caribe y Venezuela). Antes de la década del 60, los brotes se presentaban con una periodicidad cada 10 o 20 años, posteriormente estos períodos se acortaron.

En la década del 80 el problema se extendió geográficamente por América del Sur, afectando Bolivia (1987), Paraguay (1988) y Perú (1990) . Actualmente, prácticamente todos los países de la región de las Américas tienen la enfermedad o están en peligro inminente de que aparezca. La primera gran epidemia de dengue hemorrágico (DH) ocurrió en Cuba, en 1981.

La extensa distribución y elevada incidencia de las infecciones del virus de dengue se relaciona con la amplia distribución de *Aedes aegypti*. Esta situación se ve agravada por el aumento de la densidad poblacional, especialmente en áreas urbanas y la falta de programas efectivos para contener el vector y el deterioro del ambiente urbano.

Figura 2: Incidencia del dengue en las Américas

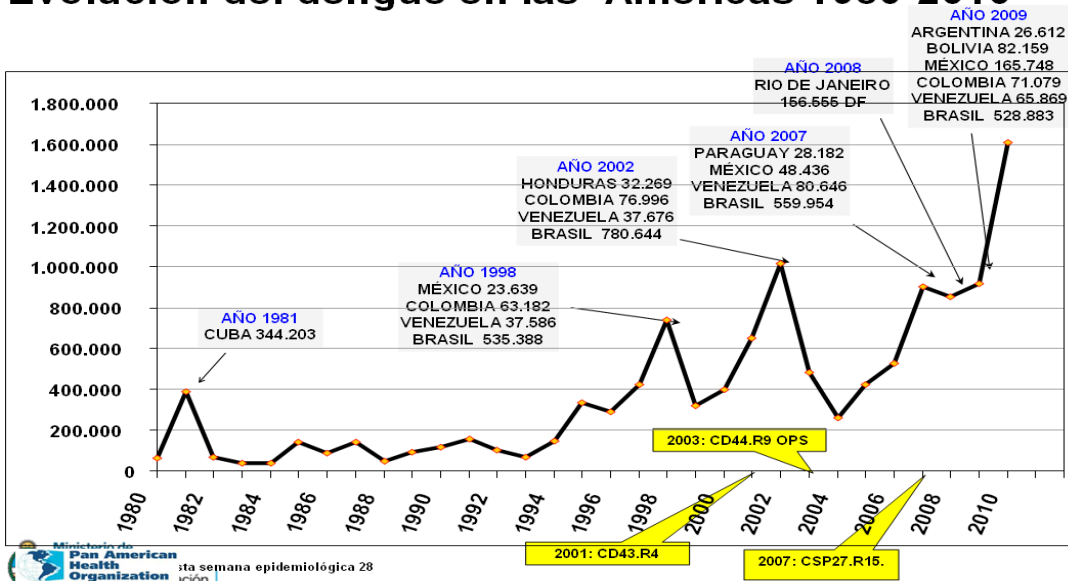


Fuente: CDC: <http://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2012/chapter-3-infectious-diseases-related-to-travel/dengue-fever-and-dengue-hemorrhagic-fever.htm#2332>.

El año 2010 se registró el mayor número de casos de dengue en la historia del continente; con 1,69 millones de casos y 1.185 defunciones. Durante el 2011 se reportaron un total de 1,04 millones de casos y 719 defunciones por dengue.

Figura 3: Evolución del Dengue en las Américas

Evolución del dengue en las Américas 1980-2010



Fuente :Organización panamericana de la Salud

Es importante destacar que durante el 2012, algunos países como Bolivia, Colombia, Ecuador y Perú fueron afectados por inundaciones, constituyendo un desafío la implementación de las acciones de prevención y control del dengue.

Tabla 1: Casos de dengue según país por última actualización disponible

PAIS	SE	Casos notificados	Casos confirmados	Serotipos	Muertes por dengue
BOLIVIA ⁴	SE 21/2013	11.102	1280	DEN 1-2-3	8
BRASIL ⁵	SE 16/2013	810.262	----	DEN 1-2-3-4	133
CHILE ⁶	SE 17/2013	22	22	S/E	0
URUGUAY ⁷	SE 4/2013	1	1	0	0
PARAGUAY ⁸	SE 18/2013	125.149	82.921	DEN 1-2-4	57

Fuente: Boletín Integrado de Vigilancia | N° 180 - SE 29 – 2013

Situación regional

Tabla 2 - Casos de dengue según clasificación en países limítrofes. Año 2015.

País	Hasta SE	Notificados	Casos confirmados	Incidencia ¹	Serotipos	Casos de dengue grave	Muertes por dengue
Argentina ²	02/2016	268*	14	0,0	DEN 1	-	-
Bolivia ³	52/2015		2.367			-	-
Brasil ⁴	52/2015	1.649.008		813,1	DEN 1,2,3,4	1.569	863
Chile ⁵	08/2015	6			-	-	-
Paraguay ⁶	51/2015	62.938	16.409	243	DEN 1, 2, 4	-	-
Uruguay	-				-	-	-

¹ Tasa casos confirmados por 100.000 habitantes. Datos poblacionales Argentina: INDEC, Proyecciones de población 2014.

² Área de vigilancia, Dirección de Epidemiología, Ministerio de Salud de la Nación, Argentina.

³ Se incluyen como casos notificados a aquellos clasificados como sospechosos, probables, confirmados y descartados.

⁴ Ministerio de Salud-Unidad de Epidemiología de Bolivia; Parte Epidemiológico N° 32. Año 9 2013.

⁵ Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em saúde. Boletim Epidemiológico. Vol 47 N° 3. 2016. Disponible en: <http://portal.saude.gov.br/images/pdf/2016/janeiro/18/svs-2016-h0003-dengue-sa32.pdf>

⁶ Gobierno de Chile. Ministerio de Salud. Departamento de Epidemiología. Unidad de Vigilancia. Informe de dengue. Semana epidemiológica 1 a 8. Año 2015. http://epi.minsal.cl/epi/html/boletins/reportes/Dengue/Dengue_SE082015.pdf

⁷ Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social. Dirección General de Vigilancia de la Salud. Boletín Epidemiológico Semanal. Edición n° 31- Semana Epidemiológica N° 31. 6 de Enero de 2016. Disponible en: <http://vigisalud.gov.py/wp-content/uploads/2016/01/18.01.2016.Boletin-epidemiologico-SE-31.pdf>

Fuente: Boletín Integrado de Vigilancia | N° 293 - SE 2 – 2016

c) Situación epidemiológica en Argentina

- 1916: ocurrió un brote a lo largo del río de Uruguay, que culminó en Entre Ríos afectando al 50% de la población;
- 1926: existió un brote en la región Mesopotámica, con afección de la ciudad de Rosario.
- 1965: se certificó la erradicación del *A. aegypti*, en el marco de la campaña continental de su erradicación

- 1985: se constató la re-infestación con *A. aegypti* en nuestro país.
- 1998: se documentó la primera epidemia de dengue (serotipo 2) en la República Argentina, desde la provincia de Salta.
- 1998-2001: se incrementó en 254% el número de municipios con la presencia del vector
- 2002: el mosquito transmisor se había detectado en 332 municipios de la República, en una franja desde Bs As y la Pampa hacia el norte.

En Argentina el comportamiento del dengue es epidémico y la notificación de casos se restringe a los meses de mayor temperatura, en estrecha relación con la ocurrencia de brotes en los países limítrofes.

Durante el período 1998-2008 se notificaron 3541 casos de dengue autóctonos (solo los confirmados) de las Provincias de Corrientes, Formosa, Jujuy, Misiones y Salta, Se identificó circulación de serotipos 1, 2 y 3 en el Noroeste del país y 1 y 3 en el Noreste.

El 12 de febrero de 2009, la Dirección de Epidemiología de la Provincia del Chaco recibió la notificación de dos casos probables de dengue, de la localidad Campo Largo. Se iniciaron las acciones de control en la zona y localidades vecinas. Investigaciones en terreno identificaron otros casos, en diferentes localidades (primera epidemia de dengue de la provincia del Chaco).

Durante el 2013 (Boletín Integrado de Vigilancia | N° 171- semana 20 - 2013) se reportaron las siguientes localidades, con circulación viral autóctona de dengue y en situación de brote:

- Córdoba Capital, provincia de Córdoba; con identificación de los serotipos DEN-1 y DEN-4
- Embarcación, General Ballivián, Pichanal, Salvador Mazza, San Ramón de la Nueva Orán y Tartagal en la provincia de Salta, con identificación del serotipo DEN-4
- José Mármol, provincia de Buenos Aires, con identificación de serotipo DEN2
- Ciudad Autónoma de Buenos Aires, con identificación de serotipo DEN-2.
- En provincia del Chaco con identificación del serotipo DEN-2
- En provincia de Formosa , con identificación del serotipo DEN-2
- En provincia de Misiones , con identificación del serotipo DEN-2

Según el Boletín integrado de vigilancia de la S 2 del 2016, durante el 2015 se identificaron las siguientes zonas con circulación de virus dengue:

- Córdoba Capital: serotipo DEN4: entre las SE 5 a 26 con un total de 235 casos autóctonos confirmados;
- CABA: serotipo DEN1: entre las SE9 a 23 se registraron 13 casos confirmados de DEN1, 5 confirmados sin especificación de serotipo y 12 casos probables;
- Provincia de Buenos Aires: serotipo DEN1: entre las SE 7 a 16 se registraron en el partido de Quilmes y localidades contiguas de la provincia de Buenos Aires 23 casos positivos de dengue (8 confirmados y 15 probables);
- Salta: San Ramón de la Nueva Orán serotipo DEN 4: entre las SE 18 a 22 se registraron 8 casos positivos de dengue sin registro de viaje, en uno de los cuales se identificó DEN4.

- Formosa: Clorinda, Formosa capital, Laguna Naick Neck; serotipo DEN1: se inició un brote en la localidad de Clorinda que continúa en curso durante el 2016. El caso positivo más antiguo con nexo con esta provincia corresponde a la SE 21.
- Misiones: Puerto Iguazú, Posadas, Puerto Esperanza, Oberá, Eldorado, Colonia Wanda; serotipo DEN 1: se inició un brote en la localidad de Puerto Iguazú que continúa en curso en 2016. El caso positivo más antiguo con nexo con esta provincia corresponde a la SE44.

Situación actual de Argentina, año 2016:

Se registran en el momento actual brotes de dengue por serotipo DEN1 en las provincias de Misiones (Puerto Iguazú, Eldorado, Posadas, Puerto Esperanza, Wanda y Oberá) y Formosa (Clorinda, Formosa y Laguna Naick Neck).

Por otra parte, en las 2 primeras semanas del año se notificaron casos sin antecedente de viajes a áreas de circulación viral en Corrientes (Corrientes capital, Santo Tomé y Virasoro), Buenos Aires (Ezpeleta, Quilmes) y Córdoba (Córdoba capital).

Además se han registrado en el mismo período 64 casos con pruebas de laboratorio positivas para dengue, importados de áreas con circulación viral dentro y fuera del país en: Buenos Aires, CABA, Catamarca, Chaco, Córdoba, Corrientes, Entre Ríos y Santa Fe. De estos casos, 27 tienen antecedente de viaje a las localidades con circulación viral de Formosa y Misiones, el resto corresponden a personas que viajaron al exterior del país, predominantemente a Brasil y Paraguay.

En la presente temporada, los brotes de dengue se anticiparon al período habitual de comienzo (SE21 en Formosa y SE44 en Misiones) y afectan a un mayor número de localidades (9) y provincias (2).

El riesgo de dispersión de la enfermedad a otras jurisdicciones es alto, dado que se registran casos importados en la mayoría de las provincias con vector.

Durante el mes de enero y los siguientes se intensificará el flujo de viajeros internos y externos aumentando el riesgo de transmisión de dengue en las provincias con presencia del vector y la posible introducción de otros arbovirus que circulan en países de la región (fundamentalmente Zika y Chikungunya).

Provincia de Misiones

Se encuentran en curso brotes de dengue por serotipo DEN1 que afectan a 6 localidades. La fecha de inicio de síntomas del caso autóctono más antiguo se ubica en la SE44. Hasta el momento, se informaron 289 casos vinculados al brote4, de los cuales 173 (61%) resultaron positivos por laboratorio (casos probables y confirmados), distribuidos en: Puerto Iguazú (77), Posadas (68), Puerto Esperanza (23), Oberá (1) y Eldorado (2), Colonia Wanda (2). No se notificaron al Ministerio de Salud de la Nación casos con fecha de inicio de síntomas en 2016 en la provincia hasta el momento.

Se registraron casos confirmados y probables vinculados a este brote en otras provincias: Santa Fe, CABA, Buenos Aires y Corrientes.

Provincia de Formosa

Se registra un brote de dengue por serotipo DEN1 que afecta a 3 localidades actualmente. La fecha de inicio de síntomas del primer caso confirmado autóctono registrado se ubicó en la SE21. Entre las SE21/2015 a 2/2016 se registraron un total de 288 casos sospechosos, de los cuales 22 casos cuentan con pruebas positivas por laboratorio. No se notificaron al Ministerio de Salud de la Nación casos con fecha de inicio de síntomas en 2016 en la provincia hasta el momento.

Se registraron casos confirmados y probables vinculados a este brote en otras provincias: Santa Fe, Jujuy, Córdoba, CABA, Buenos Aires, Entre Ríos, Chaco, Salta, Corrientes y Catamarca.

Tabla 3 - Distribución de notificaciones de dengue según clasificación por provincia de residencia¹, SE 1 a 2 de 2016, Argentina.

PROVINCIA	Casos autóctonos		Casos importados		En estudio	Descartado	Total general	Mediana de la notificación en días*
	Confirmados	Probables	Confirmados	Probables				
Áreas CON presencia del vector	BUENOS AIRES	0	1	3	28	7	67	0,5
	CABA	0	0	1	16	0	40	1
	CORDOBA	2	0	0	1	22	4	1
	ENTRE RIOS	0	0	0	1	6	1	3
	SANTA FE	0	0	2	0	14	1	0
	TOTAL CENTRO	2	1	6	46	93	13	161
	CHACO	0	0	1	1	12	7	0
	CORRIENTES	1	0	2	4	11	0	5
	FORMOSA	0	0	0	0	0	0	0
	MISIONES	0	0	0	0	8	0	1
	TOTAL NEA	1	0	3	5	31	7	47
	CATAMARCA	0	0	2	2	11	2	3
	JUJUY	0	0	0	0	19	0	2
	SALTA	0	0	0	0	17	2	1
	SGO. DEL ESTERO	0	0	0	0	0	2	2,5
	TUCUMAN	0	0	0	0	2	0	0
	TOTAL NOA	0	0	2	2	49	6	59
	LA RIOJA	0	0	0	0	0	0	0
	SAN LUIS	0	0	0	0	0	0	2
	MENDOZA	0	0	0	0	0	0	0
Áreas SIN vector	SAN JUAN***	0	0	0	0	1	1	0
	TOTAL CUYO	0	0	0	0	1	1	0
	CHUBUT	0	0	0	0	0	0	0
	LA PAMPA**	0	0	0	0	0	0	0
	RIO NEGRO	0	0	0	0	0	0	0
	SANTA CRUZ	0	0	0	0	0	0	0
	NEUQUEN	0	0	0	0	0	0	0
	TIERRA DEL FUEGO	0	0	0	0	0	0	0
	TOTAL SUR	0	0	0	0	0	0	0
	TOTAL GENERAL	3	1	11	53	174	26	268

*Por provincia de toma de muestra

** La Pampa es la única provincia de la Región Sur con áreas con Aedes

Fuente: Elaboración propia del Área de Vigilancia de la Salud de la Dirección de Epidemiología en base a información proveniente del Sistema Nacional de Vigilancia de la Salud (SNVS) C2 y SIVILA

Mapa 1 – Localidades con Brotes de Dengue en Formosa y Misiones y localidades con casos sin antecedentes de viaje en otras provincias. Argentina. SE 1 a 2 de 2016.*

- 📍 Casos autóctonos
- 📍 Localidades en Brote de Formosa
- 📍 Localidades en Brote de Misiones

Fuente: Elaboración propia en base a datos del Sistema Nacional de Vigilancia de la Salud.



Mapa 2 – Localidades con casos importados de otros países y de zonas con circulación viral en Argentina. Argentina. SE 1 a 2 de 2016.*

- 📍 Casos importados de Misiones
- 📍 Casos importados de Formosa
- 📍 Casos importados de otros países

Fuente: Elaboración propia en base a datos del Sistema Nacional de Vigilancia de la Salud.



Mapa 3 – Localidades del AMBA con casos importados de otros países y de zonas con circulación viral en Argentina. SE 1 a 2 de 2016.*

- 📍 Casos importados de Misiones
- 📍 Casos importados de Formosa
- 📍 Casos importados de otros países

Fuente: Elaboración propia en base a datos del Sistema Nacional de Vigilancia de la Salud.



d) Características de la Enfermedad

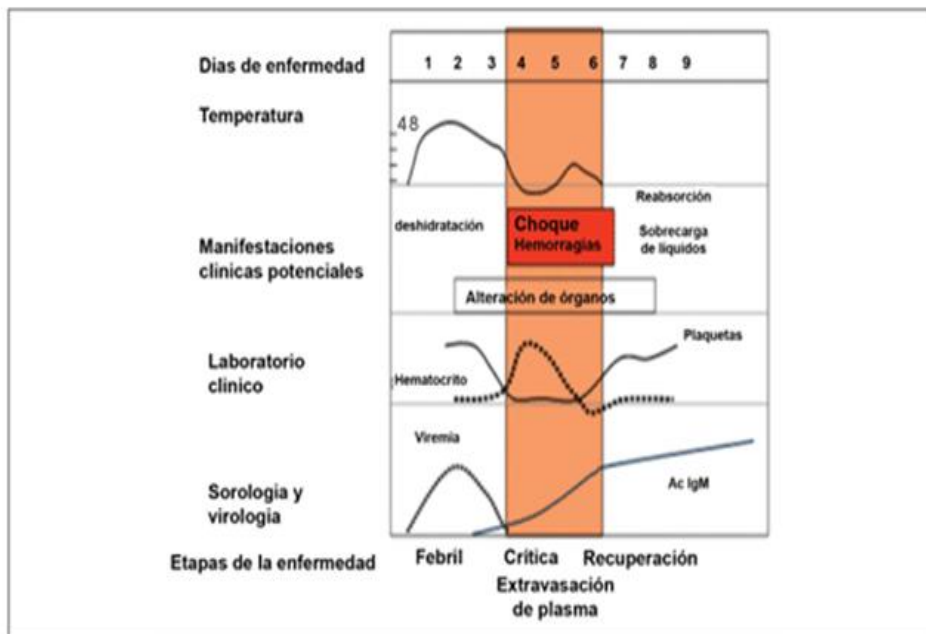
El dengue es una enfermedad viral, transmitida por mosquitos *Aedes aegypti*, con gran potencial epidémico y ocasionada por cualquiera de los cuatro serotipos virales (DEN-1, DEN-2, DEN-3 y DEN-4). La infección por un determinado serotipo brinda

inmunidad homóloga, de larga duración y solo protege a corto plazo para otros serotipos (inmunidad heteróloga). Estos serotipos no desencadenan inmunidad cruzada, lo que significa que una persona puede infectarse y enfermar cuatro veces. Se pueden distinguir dos tipos de respuesta inmune: primaria (a predominio de IgM) y secundaria (a predominio de IgG). La respuesta primaria se detecta en individuos que no son inmunes. La respuesta secundaria se observa en personas que sufrieron una infección previa por dengue, otro flavivirus e inclusive por vacunación para un flavivirus (por ejemplo: fiebre amarilla).

Luego de la picadura el virus se replica en los ganglios regionales y en 2 a 3 días se disemina por sangre (monocitos, linfocitos B y T) a otros tejidos.

La enfermedad se puede dividir en tres etapas: febril, crítica y de recuperación

Figura 6: Curso de la enfermedad



Fonte: Elaboración Eric M. Torres.

e) Agente etiológico:

El *virus dengue* es un *arbovirus* que pertenece a la familia *flaviviridae*, género *flavivirus*. Este género está compuesto por 73 virus de los cuales unas cuarenta especies se asocian con enfermedad en humanos. Existen 22 especies de *flavivirus* transmitidos al hombre por mosquitos y 13 por garrapatas; por lo cual son denominadas enfermedades transmitidas por vector. El virión es un agente cubierto de 40 a 50 nm de diámetro, con genoma de tipo ARN de cadena simple y polaridad positiva. Hay cuatro serotipos identificados: DEN 1, DEN 2, DEN 3 y DEN 4.

f) Mecanismos de transmisión

El virus se transmite al ser humano por medio de la picadura del mosquito *Aedes aegypti* (zancudo de patas blancas). Las hembras suelen ovipositar en objetos artificiales en los que se puede acumular agua. Estos objetos son frecuentes en el interior del domicilio o en área peri-domiciliaria. En el estadio adulto, sólo la hembra es hematófaga, ya que necesita de hemoglobina para generar sus huevos. Es esencialmente antropofílica, de hábitos diurnos y rara vez se alimenta de animales domésticos.

Otro potencial vector introducido en las Américas, desde Asia, es el *Aedes albopictus*. Aunque menos antropofílico que el *Aedes aegypti*, posee una mayor termotolerancia a temperaturas ambientales más bajas y es considerado el vector primario, en áreas en donde el *Aedes aegypti* está ausente. Presenta transmisión vertical transovárica para más de 15 *arbovirus*, incluyendo los cuatro serotipos del *virus Dengue*.

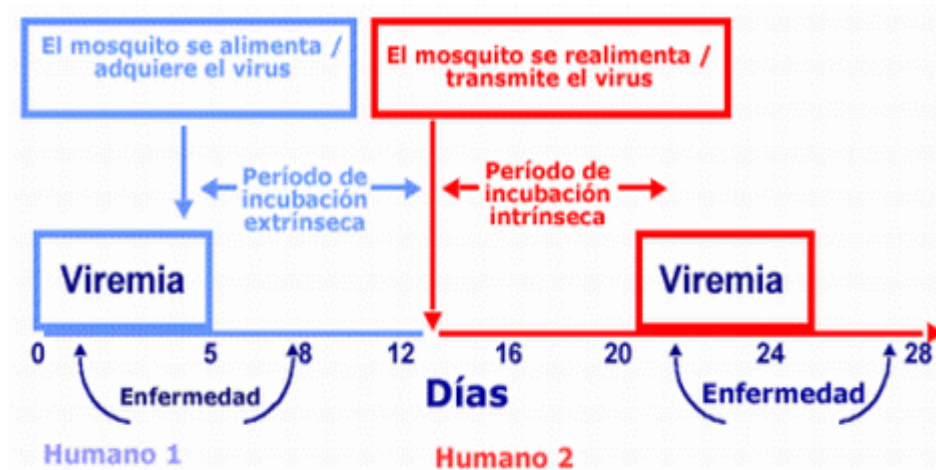
El hombre infectado es el principal portador y multiplicador del virus. No hay transmisión de persona a persona. El mosquito puede infectarse, cuando pica al enfermo, antes de que aparezca el período febril (un día previo) y hasta el final del mismo

(5-6 días). El mosquito se vuelve infectante (período de incubación extrínseco) entre 7 y 14 días después de alimentarse con sangre virémica y lo sigue siendo toda su vida.

La transmisión vertical es rara, muy pocos casos se han reportado. Esta forma de transmisión se ha asociado al serotipo 2, por su capacidad para cruzar la barrera placentaria.

De forma excepcional la infección puede ser transmitida por donantes de sangre, asintomáticos, en países donde la infección es endémica.

Figura 7: Mecanismos de transmisión



Fuente: libro azul de Infectología pediátrica 2012, pag 271

g) Factores de riesgo:

El principal factor de riesgo es **habitar o visitar una región o país con presencia del vector y circulación del virus**. En las localidades donde circula endémicamente el virus (principalmente áreas urbanas, por debajo de los 1800 metros sobre el nivel del mar) el problema se agrava si carecen de agua potable. Ante esta situación, el agua se almacena en condiciones que favorecen la multiplicación del

mosquito (recipientes sin tapa), además de poseer una cantidad mayor de desechos plásticos que sirven para acumular agua.

h) Cuadro clínico

Actualmente la OMS propone una clasificación binaria de la enfermedad, basada en un estudio internacional llamado DENCO (Dengue Control) en: **Dengue y Dengue grave**, que incluye otras formas graves de dengue como la encefalitis, miocarditis, hepatitis grave y afectación renal con insuficiencia aguda. También facilitaría el manejo clínico de los enfermos.

El período de incubación varía de 3 a 14 días (promedio 5 a 8 días).

Las formas de presentación y la gravedad de la enfermedad varían con la edad. **En los niños, especialmente lactantes, habitualmente es asintomática (80%)** o indiferenciado con otros cuadros virales, con fiebre, astenia, anorexia, odinofagia y rash, autolimitada. En estas formas de presentación el antecedente epidemiológico es fundamental para la sospecha clínica.

El **Dengue o Dengue clásico o fiebre quebrantahuesos** es la forma de presentación más frecuente, con un cuadro febril agudo ($\geq 39^{\circ}\text{C}$) de hasta 7 días de duración, sin síntomas respiratorios, presencia de malestar general, cefalea, dolor retro-ocular, dolores musculares y articulares, náuseas y vómitos. Alrededor del 50% de los casos se acompañan de exantema pruriginoso que se inicia en el tronco y se extiende a extremidades, con vitropresión positiva. Puede ser inespecífico, morbiliforme o escarlatiniforme, con afectación palmo-plantar. Ser fugaz o persistir varios días. En un 30% puede presentar hemorragias leves como gingivitis, epistaxis, petequias, prueba del torniquete positiva, etc.

En algunas ocasiones, el **dengue graves** se puede iniciar como un dengue clásico y luego de 4 o 5 días, la temperatura disminuye y aparecen manifestaciones hemorrágicas, pérdida de plasma por aumento de la permeabilidad vascular y presencia de colecciones líquidas en cavidades serosas (derrame pleural, ascitis, derrame pericardico), lo que puede llevar al shock. Probablemente se relacione con una mayor virulencia de la cepa circulante o factores del huésped. Se han asociado más a los serotipos DEN2 y DEN3.

Los casos graves son más frecuentes en personas que padecieron dengue (infección primaria) por un serotipo y se infectan nuevamente (infección secundaria) con un serotipo diferente. La reinfección induce un aumento de la replicación viral y una mayor respuesta inmunitaria mediada por fagocitos mononucleados. Esta situación puede ocurrir hasta muchos años después de ocurrida la infección primaria, pero no implica, necesariamente, que toda infección secundaria conduzca a dengue grave.

Generalmente las formas graves son más frecuentes en la raza blanca, niños (especialmente < 3 meses), eutróficos, mujeres, ancianos, obesos, diabéticos, cardiopatas, con hemoglobinopatías, etc.

-Dengue sin signos de alarma

Los casos de dengue, sin signos de alarma, pueden ser tratados en forma ambulatoria, si toleran líquidos por boca y tienen una diuresis adecuada, excepto que presentes condiciones co-existentes (< 3meses, embarazo, diabetes mellitus, obesidad, cardiopatía, hemoglobinopatía, etc.) o riesgo social. Deben controlarse cada 24-48 hs hasta dos días de remitida la fiebre.

-Dengue con signos de alarma

Es importante **detectar los signos de alarma** para iniciar rápidamente la reposición de líquidos endovenosos y prevenir el shock. De esta manera se disminuye el riesgo de muerte. Los signos son:

1. Dolor abdominal intenso y sostenido.
2. Vómitos persistentes.
3. Derrame seroso (en peritoneo, pleura o pericardio) detectado por clínica, por laboratorio (hipoalbuminemia) o por imágenes (ecografía de abdomen o Rx de tórax).
4. Sangrado de mucosas.
5. Cambio en el estado mental del paciente: somnolencia o irritabilidad.
6. Hepatomegalia (> 2 cm) .La hepatomegalia brusca se observa sobre todo en niños.
7. Incremento brusco del hematocrito, concomitante con rápida disminución del recuento de plaquetas.

Los pacientes con dengue y signos de alarma, se clasifican como **dengue grave** si tienen los siguientes criterios:

- Shock hipovolémico, por fuga de plasma
- Distres respiratorio, por acumulación de líquidos
- Sangrado grave
- Daño orgánico importante

Definición de Caso de Dengue

SOSPECHOSO: fiebre aguda de menos de 7 días de duración, sin afección de vías aéreas superiores ni otra etiología definida, acompañada de dos o más de los siguientes síntomas: cefalea, dolor retro-ocular, mialgias, artralgias, erupción cutánea, manifestaciones Hemorrágicas **que viva o haya permanecido en zona con evidencia de transmisión de dengue los últimos 15 días previos al inicio de los síntomas.**

PROBABLE: Caso sospechoso de dengue con IgM, IgG o antígeno NS1 positivos.

CONFIRMADO en áreas sin circulación viral: Caso sospechoso o probable con aislamiento viral, detección de genoma o pruebas de neutralización según corresponda.

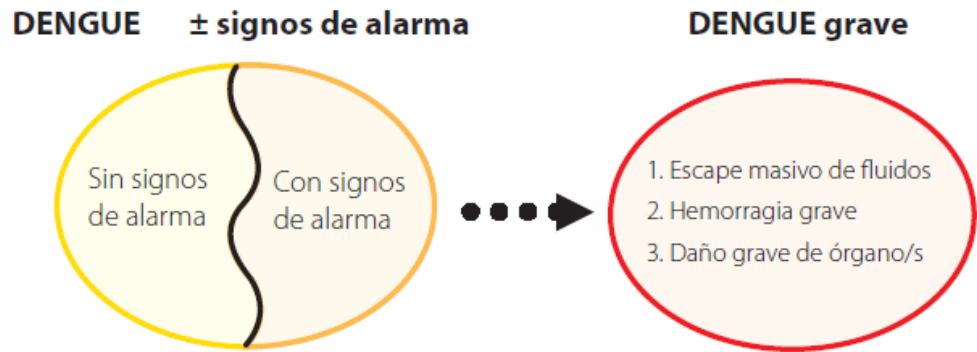
CONFIRMADO por nexa epidemiológico: En una situación de epidemia luego de la confirmación de circulación del virus mediante las pruebas de laboratorio mencionadas, los siguientes casos se confirman por criterios clínico-epidemiológicos.

DENGUE CON SIGNOS DE ALARMA: todo caso de dengue que presente a la caída de la fiebre uno o más de los siguientes signos: dolor abdominal intenso y continuo, vómitos persistentes, acumulación de líquidos (ascitis, derrame pleural o pericárdico), sangrado de mucosas, letargo o irritabilidad, hipotensión postural, hepatomegalia mayor a 2 cm, aumento progresivo del hematocrito y/o plaquetopenia.

DENGUE GRAVE: todo caso de dengue con uno o más de los siguientes hallazgos:
1-Choque: por extravasación de plasma, taquicardia y extremidades frías, llenado capilar igual o mayor a 3 segundos, pulso débil o indetectable, presión diferencial igual o menor a 20 mm hg, hipotensión arterial en fase tardía, acumulación de líquidos con insuficiencia respiratoria.
2-Sangrado grave: hematemesis, melena, metrorragias, sangrado del SNC, etc.
3-Compromiso grave de órganos: daño hepático, SNC, corazón y otros.

DENGUE DESCARTADO: casos que no reúnen la definición de caso, o cuyos resultados de laboratorio han sido negativos.

Clasificación del dengue



I) Diagnóstico

I-1. Analítica sanguínea:

- Leucopenia (50 a 90%)
- Trombocitopenia (35 a 50 %).
- En las formas no complicadas el hematocrito y la hemoglobina son normales, al igual que el tiempo de protrombina y el KPTT.
- En los pacientes con hemorragia aparece trombocitopenia, de moderada a grave ($< 100.000 / \text{mm}^3$) antes o simultáneamente con el incremento del hematocrito (20% por encima del promedio para la edad). Los niveles de hematocrito se correlacionan con la pérdida del volumen plasmático y la gravedad de la enfermedad.

I-2. Etiológico:

- Aislamiento viral
- Detección del genoma viral

- Determinación de anticuerpos específicos.

La muestra de elección es el suero estéril (por lo menos 2 ml), libre de hemolisis y es fundamental que se conozca el tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas, para que el personal de laboratorio pueda emplear las técnicas disponibles, en forma correcta. Colocarlo en tubos con cierre hermético, Eppendorf o similar. Rotular con nombre y apellido. **Refrigerar, nunca congelar.** Para el envío al Centro de Referencia siempre utilizar envase de bioseguridad (triple envase).

La identificación del serotipo del virus dengue es importante por razones de salud pública pero también desde la perspectiva individual del paciente, dado que exposiciones futuras, a otros serotipos, representan un mayor riesgo de dengue hemorrágico.

Si la muestra se tomó entre **el 1° y 5° día del inicio de los síntomas (fase virémica)**, se aplicaran técnicas directas para **aislar el virus o detectar el genoma viral**. A nivel de la red Nacional del Dengue, está disponible la técnica de PCR que detecta antígeno NS1. **Con 6 o más días de evolución:** se solicitará **serología para IgM (ELISA, HAI)** y una segunda muestra después de los 15 días de la primera, para dosar Anticuerpos neutralizantes. Los resultados negativos descartan dengue.

El serotipo del virus dengue se identifica, con certeza, en los aislamientos virales mediante inmunofluorescencia con anticuerpos monoclonales específicos para cada serotipo. Los títulos elevados de anticuerpos en las infecciones secundarias, exacerbando la reactividad cruzada e impiden la identificación del serotipo o del flavivirus causante de la infección.

Tabla 4: Métodos diagnósticos de dengue

Método	Diagnóstico de infección aguada	Demora del resultado	Muestra	Tiempo para la muestra	Nivel de evidencia
Aislamiento e identificación viral	confirmado	1-2 semanas	Sangre total suero tejidos	1-5 días	B,2b
Detección de ácido nucleicos	confirmado	1-2 días	Tejido sangre total suero	1-5 días	B,2b
Detección de antígenos	confirmado	> 1 día	Suero tejido para inmunológica	1-6 días	
Elisa IgM IgM prueba rápida	probable	1-2 días 30 minutos	Suero, plasma Sangre total	Después de 5 días	
IgG (suero pareado) prueba Elisa, HI neutralización	confirmado	7 días o más	Suero, plasma, sangre total	Sueros agudos:1-5 días sueros convalecientes:	B2

				después de 15 días	
--	--	--	--	--------------------	--

Fuente: Guía Dengue Organización panamericana de la salud.2009

j) Diagnósticos diferenciales

Uno de los principales problemas, en el tratamiento del dengue, es la dificultad para distinguirlo de otras causas de síndrome febril agudo y exantema, sin foco infeccioso aparente. Además del examen clínico exhaustivo, evaluar los antecedentes epidemiológicos.

Tabla 5: Diagnósticos diferenciales del dengue

Enfermedad	Método diagnóstico	Síntomas
Influenza (gripe)	Inmunofluorescencia de secreciones nasofaríngeas	Odinofagia, tos seca ,mialgias ,inyección conjuntival, artralgias, escalofríos, adenopatías, rinorrea .No aumenta hematocrito

<p>Leptospirosis</p>	<p>Determinación de IgG en sueros pareados</p>	<p>Antecedentes epidemiológicos(en regiones con antecedentes de inundaciones recientes o exposición laboral o recreacional de piel o mucosas a tierra húmeda, vegetación o agua contaminada con orina de animales infectados ,particularmente roedores).Clínicamente presenta fiebre mayor de 7 días, sudoración ,anemia hemolítica, ictericia ,afectación pulmonar con o sin hemoptisis ,insuficiencia hepática y renal</p>
<p>Fiebre amarilla</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Aislamiento viral • Determinación de Ig G en muestras pareadas • Detección de antígeno en tejidos 	<p>Fiebre, escalofríos, mialgias generalizadas, ictericia de intensidad variable. Bradicardia (no hay aumento de la frecuencia cardíaca con fiebre) albuminuria, anuria. Manifestaciones hemorrágicas. Evoluciona a insuficiencia hepática y renal</p>
<p>Fiebres hemorrágicas</p>	<p>Aislamiento viral</p> <p>Detección de anticuerpos por inmunofluorescencia</p>	<p>Predomina hemorragia sobre extravasación</p>

	(IF)	
Hantavirus	<p>Detección de Ig G y M</p> <p>Detección de material genético viral</p> <p>Detección de antígenos virales</p>	<p>Antecedentes epidemiológicos (exposición laboral o recreacional a zonas contaminados con excretas de roedores). Dos formas clínicas: pulmonar con dificultad respiratoria grave ,hematocrito elevado y trombocitopenia, y forma renal con dolor lumbar, insuficiencia renal oliguria y manifestaciones hemorrágicas</p>
Paludismo	<p>Examen directo: gota gruesa</p> <p>Detección de antígenos</p>	<p>Fiebre, escalofríos, sudoración, anorexia, nauseas, cefaleas, mialgias. Anemia ictericia, esplenomegalia. Puede evolucionar a encefalopatía, insuficiencia renal y dificultad respiratoria.</p>
Meningococcemia	<p>Cultivos de sangre y/o Líquido cefaloraquídeo</p>	<p>Petequias diseminadas a predominio de miembros inferiores. Evoluciona con deterioro del sensorio, puede haber hipotensión y coagulación intravascular diseminada, de instalación rápida. Con o sin meningitis purulenta</p>

Rubeola y Sarampión	Identificación viral Dosaje de anticuerpos en muestras pareadas	Fiebre ,exantema generalizado, adenomegalias En sarampión :triple catarro, descamación en sentido céfalo-caudal
----------------------------	--	--

k) Tratamiento

La evaluación inicial del paciente definirá si el tipo de atención será ambulatoria u hospitalaria y qué decisiones clínicas y terapéuticas deben ser tomadas.

- **Paciente con dengue, sin signos de alarma y sin co-morbilidades**

Son pacientes que pueden tolerar volúmenes adecuados de líquido por boca, mantienen buena diuresis, no tienen signos de alarma, particularmente durante al defervescencia. De manejo ambulatorio. Se los debe controlar diariamente, en búsqueda de signos de alarma, hasta que se encuentren fuera del período crítico (al menos 2 días después de la caída de la fiebre) **(C, 3)**.(ver niveles de evidencia pag 26) Indicar reposo en cama, ingerir líquidos en abundante cantidad (leche, jugos de frutas, sales de rehidratación). El agua sola no es suficiente para reponer las pérdidas de electrolitos asociadas a la sudoración, vómitos y otras pérdidas. En lactantes mantener la lactancia materna y otros líquidos por vía oral cada 2 a 3 hs. Para aliviar los dolores y bajar la fiebre puede usarse paracetamol 10 a 15 mg/kg/día. No dar aspirinas ni antiinflamatorios no esteroideos **(B, 2b)**. Control del hematocrito cada 24 -48 hs. **(B, 2a)**

Debe educarse al paciente y familiares acerca de los signos de alarma, para la consulta urgente en caso de la presencia de alguno de ellos.

Esta fase es virémica y se recomienda el uso de mosquiteros (**B, 2a**)

Debe insistirse sobre la búsqueda y destrucción de criaderos de mosquitos (**B, 2b**)

- **Pacientes con dengue sin signos de alarma y con co-morbilidades asociadas a riesgo social**

Este grupo de pacientes puede requerir, en ocasiones, internación. El tratamiento de sostén y el seguimiento es igual al grupo anterior, con la excepción que si el paciente no tolera la administración de líquidos por vía oral, se debe administrar hidratación parenteral con cristaloides a 2-3 ml/kg según necesidad (**B,2b**)

- **Pacientes con dengue y signos de alarma**

Se debe derivar para su internación. Asegurarse, durante el traslado, la administración intravenosa de solución fisiológica o Ringer lactato.

Requieren una hidratación adecuada, previa toma de sangre para Hto. Se indicara expansión con Solución fisiológica o Ringer lactato a 10ml/kg/hora durante una hora y se evaluará la persistencia de signos de alarma (**B, 2c**). Ante la persistencia de los mismos, se continuará con expansiones de igual volumen hasta un total de 3 expansiones. De no presentar mejoría clínica y/o descenso del hematocrito, se manejará como dengue grave.

Si presenta mejoría clínica y disminución del hematocrito, se disminuye el aporte intravenoso a 5 a 7 ml/kg/hora, por 2 a 4 horas. Si continúa mejorando se disminuye el aporte a 3 a 5ml/kg/hora, por 2 a 4 horas y luego 2 a 3 ml/kg/hora, durante 24 a 48hs mas, luego se sigue con rehidratación oral.

El control clínico debe ser estricto, cada 1 o 4 hs. (signos vitales, perfusión periférica). Control del hematocrito durante la hidratación y cada 12 horas, hasta 24 -48 de establecida la vía oral. También control de enzimas hepáticas, hemograma completo, glucemia, TP, TPTA, fibrinógeno, proteínas totales y albúmina.

- **Pacientes con dengue y con signos de gravedad**

Deberán internarse en Unidades de Cuidados Intensivos. Se iniciará la expansión con coloides (albúmina, dextrano, polímeros de gelatina) bolo inicial a 20 ml/kg/30 minutos. Si no mejora, repetir. Si no mejora evaluar inotrópicos, transfusiones (hemorragias), concentrado de plaquetas. Si mejora continuar con plan de cristaloides (**B, 2c**).

En este grupo de pacientes es necesario realizar: hemograma completo con recuento de plaquetas, grupo sanguíneo y factor, TP, TPTA, fibrinógeno, glucemia, enzimas hepáticas, proteinograma, albúmina, Rx tórax, ecografía abdominal (detectar colecciones serosas).

Los estudios actuales no muestran que la adición de esteroides sea efectiva en la disminución de mortalidad en caso de shock (**A, 1**).

Tabla 6: Niveles de evidencia

Grado de recomendación	Nivel de Evidencia	Tipo de estudio
A	1A	Revisión sistemática de ensayos clínicos controlados (homogéneos entre sí)
	1B	Ensayos clínicos controlados (con intervalo de confianza estrecho)
B	2A	Revisión sistemática de estudios de cohorte (homogéneos entre sí)
	2B	Estudio individual de cohortes/ ECA* individual de baja calidad
	3A	Revisión sistemática de casos y controles (homogéneos entre sí)
	3B	Estudio individual de casos y controles
C	4	Series de casos, estudios de cohorte / casos y controles de baja calidad
D	5	Opiniones de expertos basados en revisión no sistemática de resultados o esquemas fisiopatológicos.

Sackett DL, Haynes, RB, Guyatt GH, Tugwell, P. Epidemiología clínica. Ciencia básica para la medicina clínica 2ª edición. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 1994.

* ECA: Ensayo clínico y aleatorizado.

I) Prevención y control del dengue

La mejor forma de controlar la enfermedad es prevenirla.

- **La educación y participación activa de la comunidad**, junto con el suministro de agua potable y adecuados sistemas de drenaje, son medidas fundamentales para el control del vector. Otros factores incluyen: uso de mosquiteros y repelentes e instalación de telas mosquiteras en puertas y ventanas.
- **Evite la picadura de los mosquitos.** Para ello use repelente con concentraciones altas (diethyl toluamide- DEET- 25%), cada 6 horas o más seguido si se baña o transpira. No se exponga al aire libre en horas del amanecer o atardecer. Utilice telas mosquiteras y pastillas repelentes.

Recientemente la OMS / OPS, en conjunto con el CDC, han propuesto una estrategia para la prevención y el control de epidemias de dengue clásico y grave, basada en 5 componentes:

1. Vigilancia activa basada en el laboratorio.
2. Preparación y respuesta de emergencia para control del mosquito.
3. Hospitalización y tratamiento de emergencia, de los pacientes con fiebre hemorrágica dengue.
4. Educación de la comunidad médica, a cerca del diagnóstico y manejo de la fiebre hemorrágica dengue.
5. Control integrado de *Aedes aegypti*, basado en la comunidad

Las medidas que deben realizar las personas, familias y la comunidad son:

- Control del mosquito y sus criaderos
 - Lavar las paredes de tanques y tambos, cisternas y recipientes donde se acumula agua, además de taparlos permanente y herméticamente.
 - Colocar bocabajo todo recipiente o utensilio que no se ocupe al momento y que pueda almacenar agua de lluvia o condensación de vapores, en las regiones calurosas y húmedas;
 - Eliminar todos los recipientes o utensilios (cacharros) que ya no utilice y avisar a la municipalidad, para que lo retiren en forma inmediata.

-Utensilios con agua para bebedero, deberán ser cambiados cada 3 días, previa limpieza del recipiente, para eliminar los huevos que podrían haberse depositado en ese lapso de tiempo.

-Nebulización de insecticidas con máquinas pesadas: se esparcen gotitas de 25 micras, sobre viviendas donde hay mosquitos infectados.

-Nebulización de insecticidas con máquinas portátiles, esparciendo gotitas de 25 micras, dentro de viviendas donde se sospecha que hay enfermos de dengue, con la finalidad de eliminar los mosquitos infectados. Es complementaria a la nebulización con equipo pesado.

- Detección rápida y temprana de los casos, mediante vigilancia de síndromes febriles inespecíficos.
- Aislamiento entomológico (protección de las picaduras) de los pacientes enfermos de dengue, mientras se encuentren febriles.

m) Inmunoprofilaxis

La primera vacuna contra el Dengue (vacuna tetravalente que protege contra los cuatro serotipos del dengue: DENV-1, DENV-2, DENV-3 y DENV-4) ha sido aprobada en primer lugar en Filipinas, luego en México y ahora en Brasil. En Argentina se espera la aprobación por parte de la ANMAT. También están en situación similar Bolivia y Paraguay. Es una vacuna desarrollada por Sanofi Pasteur, Dengvaxia® y está indicada para personas entre 9 y 65 años que vivan en zonas donde existen brotes o epidemias de Dengue. En los ensayos clínicos, desarrollados en Asia y América Latina, mostró 60% de efectividad y una disminución del 95% de la enfermedad grave y 80% de las hospitalizaciones.

El dengue, junto con otras enfermedades, forman parte de lo que actualmente se denominan “enfermedades desatendidas” y que están incluidas dentro de las metas del Milenio de la OMS, para su control.

Bibliografía

1- Amech A, Tara K, et al. Lessons learned during outbreaks in the United States. *Emerging Infectious disease*.2012; 18(4):608-614

2- Bologna R, Ruvinsky S, y col. Dengue: Un enfoque práctico. *Medicina Infantil*. Diciembre 2009.vol XVI N° 43

3-Chukiat S, Kriensak L, et al. Dengue infections in children's in Rachaburi, Tailandia: *Negl Trop Dis*. 2012 March

4- Enria D, Morales M, et al. Dengue en: Cecchini E, Gonzales Ayala S. *Infectología y enfermedades infecciosas*. Primera edición. 2008: 638-642

5- Ekperone E, Lenhart A, et al. Effectiveness of peridomestic space spraying with insecticide on dengue transmission; systematic review. *Trop Med*; may 2010 vol 15N°5, 619-631.

6- Gluber D. The emergency of epidemic dengue fever and dengue hemorrhagic fever in the Americas: A case of failed public health policy .*Rev. Panam Salud Pública* 17 4), 2005; 221-2.

7- Khoa T, Matthew R, et al. High Resolution analysis of intrahost genetic diversity in dengue virus serotype 1infection identifies mixed infections. *J virol*.2012 january; 86(2):83

8- Martinez Eric. Dengue. *Estudios avanzados* 22 (64), 2008.

- 9- Ministerio de Salud de la Nación Dengue. Guía para el Equipo de Salud N°2(segunda edición) Agosto 2009.
- 10- Ministerio de Salud de la Nación Dengue. Guía para el Equipo de Salud N°2(tercera edición) 2013.
- 11- Ministerio de Salud de la Nación. Boletín Integrado de Vigilancia | N° 293 – SE 2-2016
- 12.-Nguyen T, Lei H,et al. Dengue Hemorrhagic fever in infants. J Infec Dis 2004; 189: 221-232
- 13- OPS 2010.Dengue y dengue hemorrágico. Informe técnico
- 14- Perel P, Robert I. The Cochrane database of systematic reviews, Issue, 2012
- 15- Tsai T, Vaughn D, et al .Flavivirus In: Principles and Practice in Infectious disease. Mandell, G 6ª Ed. Elsevier Inc, 2005:1926-50.
- 16-- WHO report on global surveillance of epidemic-prone infectious disease Genève. 2011