

Dengue

26 de junio de 2020

- 1 600 947 casos de dengue reportados en las Américas del 1 de enero al 10 de junio de 2020 (PAHO Epidemiological Update: Dengue and other Arboviruses 2020 Jun 10 - Actualización epidemiológica de la OPS: dengue y otras infecciones por arbovirus, 10 de junio de 2020-)

Generalidades y recomendaciones

Antecedentes

- el dengue es una enfermedad viral transmitida por mosquitos presente en todas las regiones del mundo; sus áreas de mayor prevalencia son
 - Sudeste de Asia (seriamente afectada)
 - Pacífico Occidental (seriamente afectada)
 - Américas (seriamente afectada)
 - Mediterráneo Oriental
 - Africa
- más de 50 millones de infecciones ocurren cada año, pero se cree que la incidencia real es más alta, debido a que no todos los casos se reportan a las autoridades y a la falta de un sistema formal de diagnóstico. La incidencia mundial estimada asciende a 390 millones de infecciones anualmente.
- la infección puede ser asintomática o presentarse como una enfermedad febril autolimitada leve en la mayoría de los pacientes
- en una minoría avanza hacia la forma severa, que puede estar caracterizada por
 - pérdida de plasma, que puede conducir a shock
 - hemorragia
 - daño severo a órganos
- signos de alarma de dengue severo
 - dolor abdominal
 - vómitos persistentes
 - acumulación de líquido en el examen físico
 - sangramiento de las mucosas
 - letargo o agitación
 - agrandamiento del hígado

- aumento del hematocrito con descenso rápido del conteo de plaquetas

Evaluación

- el médico debe asignar un alto grado de sospecha de infección por el virus del dengue a los pacientes con fiebre indiferenciada que vivan o hayan viajado a zonas endémicas
- resultados de laboratorio frecuentes: leucopenia, trombocitopenia, hematocrito elevado (debido a derrame capilar y hemoconcentración)
- el enfoque diagnóstico puede variar según los recursos disponibles
- con frecuencia es necesario realizar un diagnóstico clínico empírico debido a la limitación de recursos, pero el mismo puede ser impreciso cuando se producen síntomas no específicos
- la confirmación de laboratorio se puede realizar mediante
 - cultivo celular viral
 - pruebas de amplificación del ácido nucleico (NAAT)
 - serología
 - pruebas de antígenos del dengue
- la prueba del torniquete es un componente de la definición de caso de la Organización Mundial de la Salud y puede ser útil para el diagnóstico precoz
- la prueba se realiza inflando el manguito de presión arterial en el antebrazo hasta una presión intermedia entre la presión sistólica y la diastólica, y manteniendo esa presión durante 5 minutos
- se considera que la prueba es positiva si aparecen ≥ 20 petequias en un área de piel del antebrazo de $2,5 \text{ cm}^2$

Manejo

- el reconocimiento temprano de los signos de alarma y la valoración del grado de severidad de la enfermedad son fundamentales para el manejo
- la atención médica de apoyo es la base del manejo, y se basa en
 - reanimación cautelosa oral o mediante fluidos intravenosos, según la severidad de la enfermedad
 - transfusión de glóbulos rojos en caso de complicaciones hemorrágicas
- ingresar a los pacientes con dengue probable que muestren signos de alarma, pacientes con comorbilidades, pacientes con dengue severo y pacientes incapaces de mantenerse hidratados mediante la ingestión oral de líquidos

Prevención

- las medidas preventivas están centradas en el control de los mosquitos y la protección contra los mismos

- una vacuna viva atenuada contra el dengue (CYD-TDV) ha sido licenciada en algunos países; la Organización Mundial de la Salud recomienda que su uso se limite a individuos con evidencia serológica de exposición previa al dengue

Resúmenes relacionados

- infección por el virus del Nilo Occidental
- fiebre amarilla
- fiebre chikungunya
- infección por el virus del Zika
- protección contra los mosquitos

Información general

Descripción

- infección febril aguda producida por el virus del dengue (arbovirus) y transmitida por mosquitos *Aedes*
- la infección puede ser asintomática o presentarse con síntomas que van desde la hipertermia moderada hasta el shock y la muerte

También denominado

- términos aprobados por la Organización Mundial de la Salud en 2009 para clasificar la enfermedad
 - fiebre indiferenciada
 - fiebre del dengue (FD)
 - dengue hemorrágico (DH)
 - se subdivide en cuatro grados de severidad
 - los grados III y IV se definen como síndrome de shock por dengue (SSD)
 - la clasificación anterior en tres tipos: FD, DH y SSD (todavía muy utilizada)
- fiebre rompehuesos o quebrantahuesos
- fiebre del dandy

Definiciones

Definiciones de caso según la Organización Mundial de la Salud (OMS)

- existen desacuerdos en el uso de la definición de caso de 1997 y 2009. Generalmente se prefiere usar la de 1997 en investigaciones sobre patogénesis, y la de 2009 para la vigilancia y la elaboración de informes sobre la enfermedad en zonas endémicas (Paediatr Int Child Health 2012 May;32 Suppl 1:5 [EBSCOhost Full Text](#))
- **definiciones de caso de la OMS 2009**
 - dengue probable sin signos de alarma (aún puede conducir a dengue severo)

- vivir o viajar a zona endémica
- fiebre
- ≥ 2 de las siguientes manifestaciones:
 - náuseas o vómitos
 - erupción cutánea
 - dolor intenso o persistente
 - prueba del torniquete positiva
 - leucopenia
- dengue probable con signos de alarma
 - las manifestaciones anteriores y alguna de las siguientes
 - dolor o sensibilidad abdominal
 - vómitos persistentes
 - acumulación de líquido en el examen físico
 - sangramiento de las mucosas
 - letargo o agitación
 - agrandamiento del hígado > 2 cm
 - aumento del hematocrito con descenso rápido del conteo de plaquetas
- dengue severo (puede desarrollarse incluso sin signos de alarma)
 - pérdida severa de plasma que conduce a shock o acumulación de líquido con distrés respiratorio
 - hemorragia severa
 - daño severo a órganos
 - alanina aminotransferasa o aspartato-aminotransferasa $\geq 1,000$ unidades/L
 - alteraciones de la conciencia
 - participación de otros órganos, por ej. el corazón
- dengue confirmado en laboratorio – confirmación de la enfermedad en el laboratorio (importante cuando no hay signos de pérdida de plasma)
- **definiciones de caso de la OMS 1997**
 - dengue probable
 - las dos situaciones siguientes
 - enfermedad febril aguda con ≥ 2 de las siguientes manifestaciones:
 - dolor de cabeza
 - dolor retro-orbital

- mialgia
 - artralgia
 - erupción cutánea
 - manifestaciones hemorrágicas
 - leucopenia
- serología de apoyo o presentación en el mismo lugar y momento que otros casos confirmados
- dengue confirmado definido como caso confirmado por resultados de laboratorio, entre ellos:
 - aislamiento del virus
 - incremento de cuatro veces en los títulos de anticuerpos de inmunoglobulina G (IgG) o inmunoglobulina M (IgM) recíproca en muestras pareadas
 - identificación de antígeno viral
 - detección de secuencias genómicas mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR)
- dengue de notificación obligatoria definido como todo caso probable o confirmado
- dengue hemorrágico definido como la presencia de los cuatro síntomas siguientes
 - fiebre o antecedentes de fiebre aguda de 2-7 días de duración que puede ser bifásica
 - evidencia de tendencia hemorrágica en ≥ 1 de las siguientes situaciones:
 - prueba del torniquete positiva
 - petequia, púrpura o equimosis
 - sangramiento de las mucosas, el tracto gastrointestinal, los sitios de las inyecciones u otros lugares
 - hematemesis o melenas
 - trombocitopenia ($\leq 100\ 000$ células/mm³)
 - evidencia de pérdida de plasma en al menos 1 de los siguientes casos:
 - hematocrito $\geq 20\%$ por encima del promedio para la edad, el sexo y la población
 - descenso de $\geq 20\%$ del hematocrito después de la terapia de reemplazo de volumen
 - signos de pérdida de plasma, tales como derrame pleural, ascitis e hipoproteinemia

- síndrome de shock por dengue definido como los 4 criterios del dengue hemorrágico y evidencias de insuficiencia circulatoria que se manifiesta como 1 de las siguientes situaciones:
 - pulso débil y rápido con estrechamiento de la presión del pulso (< 20 mm Hg [2,7 kPa])
 - hipotensión para la edad con agitación y frío, piel húmeda
- Referencia – Directrices de la OMS sobre dengue hemorrágico ([WHO 1997](#))
- *Comentario de Dynamed* – Generalmente el shock por dengue se produce durante o poco después de la resolución de la fiebre

Resumen del estudio

las definiciones de caso revisadas de la OMS (2009) parecen ser más eficaces para predecir la necesidad de intervenciones mayores que el sistema clasificatorio anterior (1997)

Nivel 2 de DynaMed

Estudio de cohorte: [Trop Med Int Health 2011 Aug;16\(8\):936](#) | [Full Text](#)

Detalles

Resumen del estudio

es posible que la definición de caso de la OMS de 2009 tenga mayor sensibilidad y una especificidad similar a la de 1997 para la identificación del dengue severo

Nivel 2 de DynaMed

Revisión sistemática: [Am J Trop Med Hyg 2014 Sep;91\(3\):621](#)

Detalles

- no se encontró ninguna diferencia clínicamente relevante entre el sistema de clasificación anterior y el revisado en una revisión retrospectiva de 132 personas que regresaban de un viaje con dengue probable o confirmado en laboratorio ([Trop Med Int Health 2012 Aug;17\(8\):1023](#)); se puede encontrar un comentario en [Clin Infect Dis 2011 Sep;53\(6\):563](#)
- *Comentario de DynaMed* – Las definiciones más amplias de dengue severo, dengue con signos de alarma y dengue sin signos de alarma incluidas en las definiciones de caso revisadas pueden conducir a un exceso de hospitalización en algunos contextos, sobre todo en contextos de recursos limitados donde no es posible atender una gran cantidad de pacientes.

Epidemiología

Distribución geográfica

- el dengue es endémico en muchas regiones, entre ellas
 - Sudeste de Asia (seriamente afectada)
 - Pacífico Occidental (seriamente afectada)

- las Américas (seriamente afectada)
- Mediterráneo Oriental
- Africa
- la propagación del dengue se atribuye a la creciente distribución geográfica de cuatro virus de dengue y sus mosquitos vectores, sobre todo el *Aedes aegypti*
- el mapa de distribución mundial del dengue de la Organización Mundial de la Salud (OMS) 2016 se puede consultar aquí
- se puede encontrar un mapa de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC), así como un mapa de los brotes de dengue auspiciado por HealthMap y actualizado en tiempo real en healthmap.org

Factores de riesgo

- personas que viven o viajan a regiones tropicales y subtropicales, sobre todo a zonas rurales
- vivir o viajar a zonas de endemividad, entre ellas
 - Sudeste de Asia (seriamente afectada)
 - Pacífico Occidental (seriamente afectada)
 - las Américas (seriamente afectada)
 - Mediterráneo Oriental
 - Africa
- factores de riesgo de enfermedad más severa
 - niños pequeños
 - la infección en los bebés después de la pérdida de los anticuerpos maternos puede aumentar el riesgo de enfermedad severa
 - de hecho la infección primaria con dengue se comporta como infección secundaria (secuencial) con un serotipo distinto del virus
 - más información en la sección Patogénesis
 - embarazo, sobre todo en el tercer trimestre
 - infección secundaria por serotipos distintos del virus
 - infección secuencial por serotipos distintos del virus del dengue demostrada en 11 de 12 fallecimientos durante la epidemia de 1997 en Santiago de Cuba ([Int J Infect Dis 1999 Spring;3\(3\):130](#))
 - en un estudio prospectivo realizado en Bangkok, Tailandia, se requirió hospitalización en 0 de 47 infecciones primarias con dengue en comparación con 7 de 56 (12,5%) infecciones secundarias (p = 0,012) ([Am J Trop Med Hyg 1988 Jan;38\(1\):172](#))
 - un largo intervalo de tiempo entre ataques de serotipos distintos del dengue puede aumentar el riesgo de enfermedad severa

- brote de dengue hemorrágico provocado por 2 infecciones de dengue con una separación de > 20 años reportado en La Habana, Cuba, durante la epidemia de 2001-2002 ([Int J Infect Dis 2005 Sep;9\(5\):280](#))
- la inmunización de personas seronegativas, no vacunadas anteriormente, con la vacuna viva atenuada CYD-TDV se asocia con un aumento del riesgo de dengue severo

Resumen del estudio

el serotipo del virus del dengue puede asociarse con la severidad de la enfermedad

Revisión sistemática: [PLoS One 2016;11\(5\):e0154760](#) | [Full Text](#)

Detalles

- edades tempranas, infección secundaria, sexo femenino e infección con el serotipo 2 del dengue asociados con el avance hacia el síndrome de shock por dengue en una revisión sistemática de 198 estudios ([PLoS Negl Trop Dis 2013 Sep 26;7\(9\):e2412EBSCOhost Full Textfull-text](#))
- edad > 40 años, infección secundaria, diabetes mellitus, letargo, vesícula biliar gruesa y hospitalización tardía asociados con el avance hacia el dengue hemorrágico en un estudio de cohorte retrospectivo con 667 pacientes ([BMC Infect Dis 2015 Sep 30;15:399 EBSCOhost Full Text](#))
- edad > 40 años, vómitos persistentes, linfocitos atípicos absolutos > 300 céls/mcl y nivel de lactato ≥ 2 mmol/l asociados con la aparición de dengue severo en estudio de cohorte prospectivo con 153 pacientes hospitalizados con dengue ([BMC Infect Dis 2015 Oct 14;15:420EBSCOhost Full Textfull-text](#))
- la diabetes mellitus fue un factor de riesgo de dengue hemorrágico / síndrome de shock por dengue en Cuba ([Diab Vasc Dis Res 2008 Sep;5\(3\):213PDF](#)), Brasil ([PLoS Negl Trop Dis 2010 Jun 1;4\(6\):e699EBSCOhost Full Textfull-text](#)), Singapur ([Int J Infect Dis 2007 May;11\(3\):263](#)) y Taiwán ([J Microbiol Immunol Infect 2006 Apr;39\(2\):121](#))

Etiología y patogénesis

Patógeno

- virus del dengue
 - miembro de la familia *Flaviviridae*, género *Flavivirus*
 - virus ARN de sentido positivo con genoma de 11 kilobases
 - genoma hospedado en envoltura lipídica y códigos
 - 3 proteínas estructurales
 - 7 proteínas no estructurales (NS)
- 4 serotipos genéticamente distintos pero estrechamente relacionados (que siguen el ciclo humano)

- virus del dengue tipo 1 (abreviado como DENV-1 o DEN-1)
- virus del dengue tipo 2 (DENV-2 o DEN-2) (los genotipos asiáticos pueden estar asociados con enfermedad más severa)
- virus del dengue tipo 3 (DENV-3 o DEN-3) (los genotipos asiáticos pueden estar asociados con enfermedad más severa)
- virus del dengue tipo 4 (DENV-4 o DEN-4)
- aislado un quinto serotipo, que sigue el ciclo selvático ([Med J Armed Forces India 2015 Jan;71\(1\):67](#))

Transmisión

- **la mayoría de las transmisiones se producen por la picadura del mosquito hembra**
 - el mosquito *Aedes aegypti* es la principal especie transmisora del virus
 - asociado con epidemias de rápido movimiento
 - los *A. aegypti* adultos vuelan distancias relativamente cortas (máximo de 512 metros) y su desplazamiento no depende de la estación del año o la edad, según 21 experimentos de marcado-liberación-recaptura realizados de 1991 a 2002 ([Am J Trop Med Hyg 2005 Feb;72\(2\):209 full-text](#))
 - otros mosquitos involucrados en los brotes:
 - *Aedes albopictus* – vector ineficiente (secundario); provoca brotes de lento movimiento
 - *Aedes polynesiensis* – reconocido como vector del dengue
 - *Aedes scutellaris*
 - período de incubación extrínseca para los mosquitos: 8-12 días (después de picar a una persona infectada, el mosquito se infecta y puede transmitir el virus después del período de incubación extrínseca) ([Clin Microbiol Rev 1998 Jul;11\(3\):480 full-text](#))
- hospedero reservorio del virus
 - en el ciclo humano de la transmisión del dengue, los seres humanos son los únicos hospederos reservorios conocidos
 - existen varios primates que pueden infectarse, pero su función en la transmisión no está bien establecida
 - Referencias - [Nat Rev Microbiol 2011 Jun 13;9\(7\):532 EBSCOhost Full Textfull-text, Adv Virus Res 2008;72:1](#)
- otros mecanismos de transmisión reportados
 - transfusiones de sangre
 - trasplantes de órganos
 - pinchazos de aguja

- salpicaduras mucosales
- transmisión vertical
 - generalmente ocurre en mujeres con viremia en el momento del parto
 - no se piensa que el virus se transmita a través de la placenta, pero las evidencias relacionadas con este mecanismo son limitadas

Resumen del estudio

alta tasa de transmisión vertical en parturientas sintomáticas

Estudio de cohorte: [J Pediatr Infect Dis Soc 2017 Nov 24;6\(4\):324](#)

Detalles

Resumen del estudio

la transmisión vertical del dengue es rara en bebés nacidos de madres con infección reciente

Estudio de cohorte: [Obstet Gynecol 2008 May;111\(5\):1111](#)

Detalles

- infección con virus del dengue adquirida en laboratorio descrita en informe de caso (PLoS Negl Trop Dis 2011 Nov;5(11):e1324 [EBSCOhost Full Text](#)full-text)
- el virus puede eliminarse en el semen y las secreciones vaginales, y se ha reportado la probabilidad de transmisión sexual ([Infect Dis \(Lond\) 2019 Feb;51\(2\):150](#))

Patogénesis

- el virus se inocula a través de la piel mediante la picadura de un mosquito
 - a partir de ese momento no está bien definida la patogénesis, pero un modelo de infecciones propuesto sugiere que
 - el virus infecta las células dendríticas de la piel y luego se propaga a los nódulos linfáticos a través de los vasos linfáticos
 - la replicación del virus se produce en los fagocitos mononucleares
 - la infección se propaga hematógicamente
 - la replicación viral también ocurre en las células de Kupffer y otros macrófagos
 - los hepatocitos se infectan en casos severos
- los factores que conducen a la enfermedad severa aún no se comprenden bien, pero entre los mecanismos propuestos están los siguientes
 - virulencia variable de las cepas y genotipos del dengue
 - los tipos 2 y 3 del virus del dengue (DENV-2 y DENV-3) parecen estar asociados con la enfermedad severa

- DENV-1 y DENV-4 parecen estar asociados con formas más leves de la enfermedad
- una mutación única del DENV-2 puede haberle conferido eficacia viral durante el brote de 1997 en Cuba ([Paediatr Int Child Health 2012 May;32 Suppl 1:5 EBSCOhost Full Text](#))
- la respuesta inmunológica a la infección secundaria puede ser más proinflamatoria que a la infección primaria
 - la respuesta inmunológica humoral es la mejor estudiada
 - es posible que los anticuerpos pre-existentes no neutralicen el segundo serotipo de la infección
 - en su lugar, anticuerpos de reactividad cruzada o concentraciones de anticuerpos subneutralizantes facilitan la captación viral en las células portadoras de receptores gamma Fc, tales como los monocitos, células dendríticas y macrófagos,
 - lo que conduce a un aumento de la replicación viral con viremia 10-100 veces mayor que en el dengue primario reportado,
 - un fenómeno denominado intensificación dependiente de anticuerpos
 - bajo nivel de anticuerpos pre-existentes anti-DENV asociado con un aumento de la severidad de la enfermedad secundaria en un estudio de cohorte con 6 684 niños de 2-14 años de edad en Nicaragua ([Science 2017 Nov 17;358\(6365\):929](#))
 - la respuesta inmunológica celular también puede ser aberrantemente robusta en la infección secundaria
 - mayor amplitud y magnitud de la respuesta de las células T asociada con la enfermedad severa,
 - lo que puede conducir a una excesiva respuesta proinflamatoria, como el interferón gamma (IFN), el factor de necrosis tumoral (TNF) alfa y el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) A
 - concentraciones elevadas de citocinas también pueden provocar pérdida de plasma y daño tisular
 - las respuestas de reactividad cruzada de las células T también pueden provocar daño tisular
- se ha planteado la hipótesis de que la administración de la vacuna viva atenuada CYD-TDV (Dengvaxia) a receptores seronegativos inicia una respuesta inmunológica que actúa como infección primaria, lo que entonces predispone a los receptores a un mayor riesgo de enfermedad severa cuando experimentan su primera infección natural con dengue (infección secundaria)
 - puede producirse una alteración de la respuesta inmunológica innata en el síndrome de shock por dengue en comparación con el dengue o el dengue hemorrágico

- los perfiles de expresión genética han mostrado
 - mayor abundancia de transcripciones asociadas a neutrófilos ([J Virol 2010 Dec;84\(24\):12982](#))
 - menor abundancia de transcripciones de linfocitos T y NK
 - mayor abundancia de transcripciones anti-inflamatorias y de remodelación / reparación
 - mayor abundancia de genes de respuesta inmunológica innata
 - Referencia - [PLoS One 2010 Jul 20;5\(7\):e11671EBSCOhost Full Text](#)
- factores genéticos del hospedero
 - determinados polimorfismos HLA pueden estar asociados con la protección o la susceptibilidad ante la infección
- variación genética en los genes MICB, PLCE1, MBL2 y gamma IFN asociada con la severidad del dengue en una revisión sistemática de 74 estudios de casos y controles ([BMC Infect Dis 2018 Jun 22;18\(1\):282 full-text](#))
 - en un estudio de asociación genómica con más de 2 000 niños se identificaron 2 ubicaciones asociadas con la susceptibilidad
 - MICB (secuencia polipeptídica B de MHC clase I), que puede ser importante para la activación temprana de las células NK o T en la infección
 - PLCE1 (fosfolipasa C, épsilon 1), que puede desempeñar un papel en el mantenimiento vascular del endotelio
 - Referencia - [Nat Genet 2011 Oct 16;43\(11\):1139 EBSCOhost Full Text](#)

Respuesta inmunológica

- respuesta inmunológica humoral mediante la generación de anticuerpos neutralizantes
 - se producen anticuerpos en las proteínas E, pre-M y NS1
 - los anticuerpos neutralizantes que se unen a la proteína E evitan la unión a los receptores y la fusión de la envoltura vírica con las células hospederas
 - en pacientes con infección primaria
 - los anticuerpos de inmunoglobulina M (IgM) son los primeros que aparecen
 - detectables en 50% de los pacientes 3-5 días después del inicio de la enfermedad
 - detectables en 90% de los pacientes en el día 10
 - los valores máximos se alcanzan 14 días después del inicio de los síntomas y declinan a niveles no detectables después de 2-3 meses

- los anticuerpos de inmunoglobulina (IgG) son detectables 7 días después de la enfermedad y es probable que sigan siendo detectables durante toda la vida
 - durante la infección secundaria, se pueden detectar altos niveles de IgG incluso en la fase aguda, mientras que los valores de anticuerpos de IgM son significativamente menores que en la infección primaria
 - Referencia - [Annu Rev Pathol 2013 Jan 24;8:411](#)
- la infección primaria crea inmunidad para toda la vida contra el serotipo responsable de la infección y previene la enfermedad clínica por otros serotipos durante 2-3 meses

Antecedentes y examen físico

Antecedentes

Motivo de la consulta (MC)

- la mayoría de las infecciones con dengue son asintomáticas o subclínicas
- síntomas de dengue probable
 - fiebre (generalmente entre 4 y 10 días después de la exposición)
 - náuseas / vómitos
 - erupción cutánea
 - generalmente empieza como eritema facial o generalizado
 - seguido por erupción maculopapular o morbiliforme
 - dolores intensos o persistentes
- signos de alarma del desarrollo de dengue severo
 - dolor abdominal
 - vómitos persistentes
 - sangramiento de las mucosas
 - letargo o agitación
- síntomas de dengue severo
 - distrés respiratorio
 - hemorragia severa
 - síntomas de fallo orgánico
 - síntomas de shock

Historia de la enfermedad actual (HEA)

- es importante indagar sobre

- residencia o viaje a zona endémica en los últimos 14 días (un período de incubación < 14 días y un inicio de la enfermedad > 14 días después de la exposición no son típicos del dengue)
- exposición a personas con dengue conocido
- fecha de inicio de la fiebre
- signos de alarma
 - dolor o sensibilidad abdominal
 - vómitos persistentes
 - sangramiento de las mucosas
 - acumulación de líquido
 - letargo o agitación
- estado de hidratación
 - ingestión de líquido
 - producción de orina
- vómitos y diarreas
- cambios en el estado mental
- síntomas por etapa de la enfermedad
 - período de incubación – 4-10 días (máximo 14 días)
 - fase febril – primeros 2-7 días (difícil distinguir entre enfermedad febril por dengue o por otra causa)
 - fiebre alta repentina y escalofrío
 - náuseas / vómitos
 - malestar general severo
 - anorexia
 - erupción cutánea
 - rubor facial
 - dolores corporales
 - mialgias y artralgias
 - dolor de cabeza
 - otros síntomas
 - dolor retro-orbital
 - alteración del gusto
 - dolor de garganta
 - inyección conjuntival

- dolor abdominal
- letargo o agitación
- convulsiones febriles en los niños
- entre los síntomas posibles de hemorragia en esta fase están los siguientes
 - sangramiento nasal
 - sangramiento de las encías
 - petequias
 - hemorragia severa (no es común en esta fase), por ej. hemorragia vaginal o gastrointestinal
- fase crítica – su inicio ocurre alrededor de los días 3-7 de la enfermedad
 - la fiebre desciende a $\leq 37,5-38$ grados C (99,5-100,4 grados F)
 - dura 24-48 horas
 - es la etapa en que se puede presentar pérdida de plasma, daño a órganos, hemorragia severa o shock
 - los síntomas incluyen
 - distrés respiratorio
 - alteración de la conciencia
 - hemorragia vaginal
 - hematemesis o melenas
- fase de recuperación – ocurre después de la resolución de la fase crítica
 - caracterizada por la resorción de líquido del tejido extravascular
 - resolución de los síntomas en 1-2 semanas con atención médica de apoyo
 - puede aparecer erupción cutánea roja que dura varias semanas
 - puede aparecer prurito
 - puede producirse distrés respiratorio causado por edema pulmonar o insuficiencia cardíaca si se administró una cantidad excesiva de líquidos durante la fase crítica

Historial de la medicación

- ingestión reciente de medicamentos que pueden aumentar el riesgo de hemorragia
 - aspirina
 - ibuprofeno
 - corticosteroides

Historial médico anterior (HMA)

- padecimientos que pueden aumentar el riesgo de complicaciones
 - obesidad
 - embarazo
 - diabetes mellitus
 - hipertensión
 - enfermedad de células falciformes
 - asma
 - insuficiencia renal
 - enfermedad hemolítica
 - infección previa con dengue (si es otra cepa)

Historial social (HS)

- vivir o haber viajado recientemente a zona endémica
- antecedentes de dengue en la familia o el vecindario
- factores en que se deben valorar otras enfermedades
 - caminata reciente en la selva o natación en agua dulce (valorar otras enfermedades)
 - sexo no protegido recientemente (valorar infección aguda con VIH)
 - uso de drogas (valorar infección aguda con VIH)

Examen físico

Características físicas generales

- evaluar signos de shock
 - shock compensado
 - taquicardia
 - pulso débil
 - llenado capilar retardado (> 2 segundos)
 - extremidades frías
 - taquipnea
 - estrechamiento de la presión del pulso (presión sistólica normal pero presión diastólica en aumento)
 - choque hipotensivo
 - bradicardia o taquicardia severa en caso de shock tardío
 - pulso débil o ausente

- llenado capilar muy retardado
- extremidades frías y húmedas
- respiración de Kussmaul (respiración rápida y profunda generalmente con compensación de la acidosis metabólica)
- hipotensión o estrechamiento de la presión del pulso (< 20 mm Hg de diferencia entre la presión sistólica y la diastólica)
- la bradicardia relativa es más común en el dengue que en otras enfermedades infecciosas
 - basado en una comparación de 50 pacientes adultos con dengue febril y 50 pacientes con otras enfermedades infecciosas en Singapur
 - Referencia - [Emerg Infect Dis 2007 Apr;13\(4\):650 EBSCOhost Full Text](#); comentario en [Emerg Infect Dis 2008 Feb;14\(2\):350EBSCOhost Full TextPDF](#)
- evaluar el estado mental y valorar letargo, agitación, coma, convulsiones
- la presentación puede ser diferente en pacientes con trasplante renal
 - basado en una revisión sistemática de estudios observacionales
 - revisión sistemática de 11 estudios observacionales (3 transversales, 4 series de casos y 4 informes de casos) en que se evalúan los perfiles clínicos, patológicos y de inmunosupresión de 168 receptores de trasplantes renales (edad promedio 39 años, promedio de tiempo desde el trasplante 54 meses) con infección confirmada con dengue
 - comparación entre receptores de trasplante renal con infección con dengue y 81 327 pacientes de Río de Janeiro, Brasil, con infección con dengue
 - receptores de trasplantes renales con infección con dengue asociados con
 - incidencia significativamente menor de
 - fiebre al presentarse
 - mialgia ($p < 0,001$)
 - artralgia ($p < 0,001$)
 - dolor de cabeza ($p < 0,001$)
 - mayor incidencia de
 - derrame pleural ($p < 0,001$)
 - ascitis ($p = 0,003$)
 - aumento de la severidad (dengue hemorrágico o síndrome de shock por dengue) y la mortalidad ($p < 0.001$ en ambos casos)
 - ninguna diferencia significativa en la incidencia de nuevas complicaciones hemorrágicas o diarreas

- Referencia - [BMC Nephrol 2017 Jan 13;18\(1\):15 EBSCOhost Full Textfull-text](#)

Piel

- erupción cutánea
 - erupción cutánea inicial en 50%-82% de los pacientes con dengue
 - la erupción cutánea inicial toma la forma de rubor y eritema facial poco antes de aparecer otros síntomas o cuando los mismos aparecen
 - la segunda erupción es maculopapular o morbiliforme y aparece 3-6 días después del inicio de la fiebre
 - las lesiones pueden unirse hasta dar la apariencia de un eritema general con áreas redondeadas de piel no afectada (tradicionalmente descritas como “islas blancas en un mar rojo”)
 - comienza en el dorso de las manos y los pies, y luego se propaga al torso
 - escozor en 16%-28% de los casos
 - generalmente dura varios días y se retira sin descamación
 - Referencia - [Indian J Dermatol 2010;55\(1\):79 full-text](#)
- en el dengue severo puede producirse ictericia
- valorar la realización de la prueba del torniquete para comprobar la aparición de petequias

HEENT (cabeza, ojos, oídos, nariz, garganta)

- pueden ocurrir epistaxis o gingivorragias
- el sangramiento de las mucosas (más frecuente en los adultos) puede indicar descompensación cardiovascular y conducir a shock hemorrágico
- puede haber inflamación de la faringe
- puede ocurrir inyección conjuntival o faríngea
- la participación ocular puede tomar la forma de
 - hemorragias retinales
 - edema retinal
 - isquemia macular
 - neuritis óptica
 - manchas algodinosas
 - foveolitis
 - Referencia - [Ophthalmologica 2008;222\(5\):317](#)

Pulmones

- verificar la presencia de derrames pleurales o distrés respiratorio

Abdomen

- verificar
 - hígado palpable (fase febril)
 - hepatomegalia sensible (fase crítica, puede indicar descompensación cardiovascular)
 - sensibilidad abdominal (el dolor abdominal severo puede indicar descompensación cardiovascular)
 - ascitis

Diagnóstico

Elaboración del diagnóstico

Criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para el diagnóstico del dengue

- criterios de la OMS de 2009 para la clasificación de los casos
 - dengue probable sin signos de alarma
 - residencia o viaje a zona endémica
 - fiebre (generalmente 4-10 días después de la exposición)
 - ≥ 2 de las siguientes manifestaciones
 - náuseas o vómitos
 - erupción cutánea
 - dolor intenso o persistente
 - prueba del torniquete positiva
 - leucopenia
 - dengue probable con signos de alarma
 - las manifestaciones anteriores y alguna de las siguientes
 - dolor o sensibilidad abdominal
 - vómitos persistentes
 - acumulación de líquido en el examen físico
 - sangramiento de las mucosas
 - letargo o agitación
 - agrandamiento del hígado > 2 cm
 - aumento del hematocrito con descenso rápido del conteo de plaquetas
 - los pacientes que mejoran después de la defervescencia se consideran casos de dengue no severo
 - dengue severo (puede desarrollarse incluso sin signos de alarma)

- pérdida severa de plasma que conduce a shock o acumulación de líquido con distrés respiratorio
- hemorragia severa
- daño severo a órganos
 - alanina aminotransferasa o aspartato-aminotransferasa $\geq 1\ 000$ unidades/L
 - alteraciones de la conciencia
 - participación de otros órganos, por ej. el corazón
- dengue confirmado en laboratorio – confirmación de dengue probable en el laboratorio
 - cultivo viral positivo para dengue
 - seroconversión de la inmunoglobulina M en sueros pareados (uno durante la infección aguda y uno después de la recuperación)
 - seroconversión de la inmunoglobulina G (IgG) o cuadruplicación de los títulos de IgG en sueros pareados
 - prueba de antígenos del dengue (NS1) positiva
 - reacción en cadena de la polimerasa (PCR) positiva para ARN de dengue

Diagnóstico diferencial

- es difícil distinguir la infección con dengue de otras infecciones, sobre todo en zonas no epidémicas
- importante descartar o determinar la concurrencia de fiebre chikungunya o infección por el virus del Zika
 - tanto el chikungunya como el zika son transmitidos por el mismo mosquito vector y pueden estar circulando en las mismas zonas geográficas

Tabla 3. Comparación de la frecuencia de los síntomas reportados

Síntoma	Dengue	Chikungunya	Zika
Fiebre	Más frecuente	Frecuente	Frecuente
Mialgia / artralgia	Frecuente	Más frecuente	Menos frecuente
Edema de las extremidades	Raro	Raro	Frecuente
Erupción cutánea maculopapular	Frecuente	Frecuente	Más frecuente

Dolor retro-orbital	Frecuente	Menos frecuente	Frecuente
Conjuntivitis	Raro	Menos frecuente	Frecuente
Linfadenopatías	Frecuente	Frecuente	Menos frecuente
Hepatomegalia	Raro	Frecuente	Raro
Leucopenia / trombocitopenia	Frecuente	Frecuente	Raro
Hemorragia	Frecuente	Raro	Raro

Referencias - [Med Mal Infect 2014 Jul;44\(7\):302](#), [Clin Infect Dis 2009 Sep 15;49\(6\):942](#)

- brote de chikungunya con casos esporádicos de dengue reportado en San Martín de diciembre de 2013 a enero de 2014
 - basado en un estudio de cohorte de 1 502 pacientes con sospecha de infección por el virus chikungunya
 - 2,8% tuvo coinfección con los virus del chikungunya y el dengue
- Referencia - [Euro Surveill 2014 Apr 3;19\(13\):pii/20753 EBSCOhost Full Textfull-text](#); corrección en Euro Surveill 2014 Apr 10;19(14):pii/20763
 - también se han reportado brotes concurrentes de chikungunya y dengue en
 - India ([Epidemiol Infect 2012 Jul;140\(7\):1337](#))
 - Gabón ([Emerg Infect Dis 2009 Apr;15\(4\):591EBSCOhost Full Textfull-text](#))
 - Toamasina, Madagascar ([Emerg Infect Dis 2008 Jul;14\(7\):1135EBSCOhost Full Textfull-text](#))
 - coinfección con chikungunya, dengue y zika reportada en un hombre de 49 años de edad de Colombia en 2015
 - basado en un informe de caso
 - muestras de suero del paciente positivas a
 - anticuerpos inmunoglobulina M (IgM) del dengue y el chikungunya
 - ARN del virus del Zika detectado mediante ensayo de reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR)
- Referencia - [J Infect Public Health 2016 Sep;9\(5\):684 full-text](#)

- *Comentario de Dynamed* – Ni el dengue ni el chikungunya fueron confirmados por PCR o serología de convaleciente, lo que crea la duda de si la respuesta de IgM fue por una reacción cruzada o por una verdadera infección
- diagnóstico diferencial por fase
 - enfermedades de apariencia similar a la fase febril
 - enfermedades que producen síntomas similares a la gripe
 - influenza (ver también Presentación clínica de la influenza en los adultos y Presentación clínica de la influenza en los niños)
 - sarampión
 - fiebre chikungunya
 - mononucleosis infecciosa
 - infección aguda con VIH
 - enfermedades con erupción cutánea, por ejemplo
 - rubéola
 - sarampión
 - escarlatina
 - enfermedad meningocócica
 - fiebre chikungunya
 - infección por el virus del Zika
 - infección aguda con VIH
 - reacciones a medicamentos
 - enfermedades que producen diarreas, como la gastroenteritis por rotavirus
 - enfermedades con manifestaciones neurológicas, por ejemplo
 - meningitis
 - encefalitis
 - convulsiones febriles
 - enfermedades de apariencia similar a la fase crítica
 - otras infecciones, por ejemplo
 - gastroenteritis infecciosa
 - malaria
 - leptospirosis
 - tifoidea

- tifus epidémico
- hepatitis viral
- infección aguda con VIH
- sepsis
- shock séptico
- leucemia aguda y otras enfermedades malignas
- otros padecimientos que provocan enfermedad aguda, por ejemplo
 - apendicitis
 - colecistitis aguda
 - víscera perforada
 - cetoacidosis diabética
 - acidosis láctica
 - leucopenia
 - trombocitopenia
 - disfunción plaquetaria
 - distrés respiratorio
 - insuficiencia renal aguda
 - lupus eritematoso sistémico (LES)
- imitaciones infecciosas más específicas
 - otras infecciones relacionadas, por ejemplo
 - otras infecciones por flavivirus
 - fiebre amarilla
 - encefalitis japonesa
 - encefalitis de San Luis
 - encefalitis del Nilo Occidental
 - encefalitis centroeuropea
 - infección por el virus del Zika
 - infecciones por alfavirus
 - chikungunya
 - virus Sindbis
 - virus de Mayaro
 - otras enfermedades febriles, por ejemplo
 - leptospirosis

- malaria
- tifoidea
- sarampión
- gripe y enfermedades similares a la gripe
- infecciones por enterovirus
- fiebre manchada de las Montañas Rocosas y otras enfermedades rickettsiales (tifus epidémico)
- otras enfermedades febriles hemorrágicas, por ejemplo
 - infecciones por arenavirus como el junín
 - infecciones por filovirus
 - ébola
 - fiebre hemorrágica de Marburg
 - infecciones por bunyavirus
 - síndrome por hantavirus
 - fiebre hemorrágica de Crimea y el Congo

Resumen de las pruebas

- realizar conteo sanguíneo completo a todos los pacientes; entre los hallazgos más frecuentes están los siguientes
 - leucopenia
 - trombocitopenia
 - puede elevarse el hematocrito en el contexto de pérdida de plasma y hemoconcentración que se observa en la enfermedad severa
- otras pruebas que se pueden valorar
- análisis de sangre adicionales, entre ellos
 - pruebas de función hepática
 - electrolitos séricos, urea y creatinina y glucosa
 - bicarbonato o lactato
 - enzimas cardíacas
 - electrocardiograma
 - gravedad específica de la orina
 - ultrasonido o radiografía de tórax
- pruebas específicas del dengue
 - aislamiento viral mediante cultivo celular
 - serología para virus del dengue

- pruebas de antígenos del dengue
 - las pruebas comerciales para la detección de antígenos del dengue que se realizan en puntos de atención cercanos a los pacientes pueden ser útiles para el diagnóstico clínico de la infección aguda por el virus del dengue, pero su sensibilidad es variable
 - la sensibilidad de las pruebas rápidas para antígeno del dengue (NS1) disminuye a medida que aumenta el tiempo transcurrido desde la aparición de los síntomas
- reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para detectar y cuantificar el ARN del virus del dengue
- la prueba del torniquete puede ser útil, además de que está contenida en la definición de caso de la Organización Mundial de la Salud para el dengue

Reglas de predicción clínica

Resumen del estudio

el algoritmo de decisión puede distinguir entre el dengue y otras enfermedades febriles en las primeras 72 horas en algunas zonas endémicas

Nivel 2 de DynaMed

Estudio de cohorte de diagnóstico: [PLoS Negl Trop Dis 2008 Mar 12;2\(3\):e196](#) | [Full Text](#)

Detalles

Resumen del estudio

la presencia de fiebre y leucopenia puede tener una mayor sensibilidad que las clasificaciones de 1997 y 2009 para el diagnóstico temprano del dengue en pacientes > 56 años de edad, pero no en otros grupos etarios

Nivel 2 de DynaMed

Estudio de cohorte de diagnóstico: [PLoS Negl Trop Dis 2011;5\(5\):e1191](#) | [Full Text](#)

Detalles

Resumen del estudio

panel de biomarcadores que incluye el nivel de interleucina (IL) 10, plaquetas y linfocitos puede predecir el dengue hemorrágico

Nivel 2 de DynaMed

Estudio de cohorte de diagnóstico: [Am J Trop Med Hyg 2012 Feb;86\(2\):341](#) | [Full Text](#)

Detalles

Análisis de sangre

Pruebas generales de laboratorio

- **Recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS) 2009**

- conteo sanguíneo completo
 - hematocrito
 - verificarlo en la fase febril temprana para establecer el nivel basal
 - un aumento del hematocrito indica un avance hacia la fase crítica
 - $\geq 20\%$ de aumento del hematocrito sugiere pérdida de plasma e hipovolemia
 - conteo de glóbulos blancos - un conteo bajo es uno de los criterios del dengue
 - plaquetas
 - un descenso rápido de las plaquetas con un aumento del hematocrito es un signo de alarma del avance hacia la fase crítica
 - generalmente ocurre un descenso de las plaquetas entre los días 3-8 de la enfermedad
- análisis de sangre específicos del dengue para confirmar el diagnóstico – especialmente importantes cuando no hay signos de pérdida de plasma
- otros análisis de sangre que se pueden valorar según la severidad o si existe preocupación por daños a órganos
 - pruebas de función hepática
 - electrolitos séricos, urea y creatinina y glucosa
 - bicarbonato o lactato
 - enzimas cardíacas
- los valores de enzimas hepáticas alcanzan su nivel máximo entre los días 5 y 7 en pacientes con infección aguda por dengue y se correlacionan con la severidad de la infección ([BMC Infect Dis 2016 Jul 8;16:319 EBSCOhost Full Text](#))
- puede producirse un aumento de los marcadores procoagulantes (generalmente leve)
 - es posible que los tiempos prolongados de protrombina y tromboplastina cumplan los criterios de coagulación intravascular diseminada
 - es posible que el dímero-D sea elevado
- las concentraciones de fibrinógeno plasmático pueden ser normales o bajas

Resumen del estudio

la reducción de la albúmina sérica y el colesterol sérico, la trombocitopenia y la leucopenia puede ayudar a predecir el avance hacia el dengue hemorrágico en los niños

Nivel 2 de DynaMed

Estudio de cohorte de diagnóstico: [BMC Pediatr 2019 Apr 1;19\(1\):87](#) | [Full Text](#)

Detalles

- el conteo sanguíneo completo (CSC) puede ayudar a diferenciar entre el dengue y el chikungunya
- basado en una revisión de estudios publicados
 - la neutropenia es más común en el dengue y la linfopenia en el chikungunya
 - aumento del hematocrito en 40%-69% de los pacientes con dengue, pero raro en el chikungunya
 - la trombocitopenia es más común en el dengue (> 70% de los pacientes) que en el chikungunya (10%-39%)
 - Referencia - [Clin Infect Dis 2009 Sep 15;49\(6\):942 full-text](#)

Resumen del estudio

la leucopenia, una marcada trombocitopenia y la erupción cutánea pueden ayudar a distinguir entre el dengue y la influenza

Nivel 2 de DynaMed

Estudio de casos y controles: [BMC Infect Dis 2014 Nov 25;14:623 | Full Text](#)

Detalles

Pruebas específicas del dengue

Recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud 2009

- pruebas que pueden realizarse durante la etapa inicial de la enfermedad (primeros 4-5 días)
 - detección del virus mediante cultivo celular
 - detección del ácido nucleico viral mediante pruebas de amplificación del ácido nucleico
 - detección de antígenos virales mediante enzimoimmunoanálisis (ELISA)
- al final de la fase febril, la identificación de anticuerpos (serología) es la prueba de elección para el diagnóstico

Cultivos

- aislamiento viral mediante cultivo celular con inmunofluorescencia
 - útil para confirmar el diagnóstico
 - se puede usar para identificar los serotipos del dengue
 - debe recogerse al inicio de la enfermedad (1-5 días después del inicio de los síntomas)
 - entre las muestras apropiadas para las pruebas están las de suero, plasma, sangre total y tejido de la autopsia
 - la muestra debe almacenarse y transportarse adecuadamente

- resultados generalmente disponibles en 1-2 semanas

Detección del ácido nucleico

- **reacción en cadena de la polimerasa de transcriptasa inversa (PCR) cualitativa**
 - útil para confirmar el diagnóstico
 - es la prueba más sensible y específica en las etapas iniciales de la infección
 - se puede utilizar para identificar los serotipos del dengue
 - debe recogerse al inicio de la enfermedad (1-5 días después de la aparición de los síntomas)
 - resultados en 24-48 horas
 - posibles falsos positivos por contaminación
- **reacción en cadena de la polimerasa de transcriptasa inversa cuantitativa en tiempo real (PCR)**
 - útil para confirmar el diagnóstico
 - sistema de ensayos de un paso para identificar y cuantificar el ARN viral
 - en dependencia del ensayo, se pueden detectar los 4 serotipos
- Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC). Ensayo de reacción en cadena de la polimerasa de transcriptasa inversa en tiempo real (RT PCR) para virus del dengue (DENV) 1-4 aprobado por la FDA para su uso en los Estados Unidos
 - detecta el virus durante los 7 días posteriores al inicio de los síntomas
 - identifica los 4 serotipos del virus del dengue
 - Referencia - [Nota de prensa de los CDC, 20 de junio de 2012 \(CDC Press Release 2012 Jun 20\)](#)

Pruebas para la detección de antígenos

- información general
 - no son tan sensibles como el cultivo viral o la detección de ácido nucleico
 - no distinguen los serotipos del dengue
 - se pueden recoger entre 1-6 días después del inicio de los síntomas
 - resultados en 1 día
- Antígeno NS1
 - kits de pruebas comerciales ampliamente disponibles
 - informes de reactividad cruzada con el virus del Zika

Resumen del estudio

los enzimoimmunoanálisis comerciales para la detección del NS1 que se realizan en puntos de atención cercanos a los pacientes parecen tener una baja sensibilidad pero una alta especificidad en la detección del dengue

Nivel 2 de DynaMed

Revisión sistemática: [PLoS One 2014;9\(4\):e94655](#) | [Full Text](#)

Detalles

Resumen del estudio

la precisión del ensayo para la detección de antígeno NS1 en poblaciones asiáticas parece variar según el serotipo virológico, el estado serológico y la severidad de la enfermedad

Nivel 2 de DynaMed

Revisión sistemática: [BMC Infect Dis 2015 Aug 21;15:360](#) | [Full Text](#)

Detalles

Resumen del estudio

la sensibilidad de las pruebas rápidas para detectar el antígeno NS1 del dengue disminuye a medida que aumenta el tiempo transcurrido desde la aparición de los síntomas

Nivel 1 de DynaMed

Estudio de cohorte de diagnóstico: [PLoS Negl Trop Dis 2009;3\(1\):e360](#) | [Full Text](#)

Detalles

Resumen del estudio

es posible que la positividad del antígeno NS1 del dengue en los días 5-6 de la enfermedad esté asociada con un aumento del riesgo de dengue severo

Nivel 2 de DynaMed

Estudio de cohorte: [BMC Infect Dis 2014 Oct 31;14:570](#) | [Full Text](#)

Detalles

Serología

- infección primaria – respuesta de anticuerpos en pacientes sin exposición a flavivirus (ni por infección ni por vacuna)
 - IgM antidengue
 - detectable en 50% en los días 3-5
 - detectable en 80% el día 5
 - detectable en 90% el día 10
 - valor máximo a las 2 semanas aproximadamente
 - descenso a niveles no detectables a los 2-3 meses

- IgG antidengue
 - generalmente detectable a bajos niveles al final de la primera semana de la enfermedad
 - aún se puede detectar transcurridos algunos meses, y puede ser detectable de por vida
- infección secundaria – respuesta de anticuerpos en pacientes que han estado expuestos al dengue u otros flavivirus relacionados
 - los niveles de IgG antidengue se elevan rápidamente hasta alcanzar valores altos
 - se puede observar al inicio del desarrollo de la enfermedad
 - dura entre varios meses y toda la vida
 - los niveles de IgM son mucho más bajos que en la infección primaria
- ELISA para IgM o pruebas rápidas para IgM
 - la seroconversión de IgM en sueros pareados puede servir para confirmar el diagnóstico (negativa durante los primeros días de la infección aguda y positiva semanas más tarde)
 - la presencia de IgM en una muestra única tomada ≥ 5 días después del inicio de la fiebre sugiere enfáticamente, pero no confirma la infección con dengue
 - se puede recoger de suero, sangre o saliva
 - puede ser menos precisa debido a los bajos niveles de IgM en infecciones secundarias y falsos positivos con otras infecciones
 - no distingue los serotipos del virus del dengue
 - resultados de la prueba de ELISA en 1-2 días y de la prueba rápida en 30 minutos
 - las pruebas para la detección de IgM antidengue disponibles comercialmente muestran una gran variabilidad en su sensibilidad; basado en una red internacional de 7 laboratorios donde se evaluaron 5 kits de pruebas de ELISA y 4 pruebas de diagnóstico rápido del dengue para la detección de IgM antidengue (Emerg Infect Dis 2009 Mar;15(3):436 [EBSCOhost Full Text](#)full-text)
- reactividad cruzada con otros flavivirus, entre ellos el virus del Zika
 - los ensayos para detectar anticuerpos IgM antidengue pueden ser positivos en pacientes con antecedentes de infección con flavivirus
 - la prueba de reducción de placas por neutralización (PRNT) puede utilizarse para examinar muestras positivas para IgM con el fin de detectar anticuerpos neutralizantes específicos

- debido a su alto costo y el tiempo que demoran los resultados, la PRNT generalmente no se aplica, excepto en embarazadas con las que haya preocupaciones relacionadas con la infección con Zika
- Referencia - [CDC 2019 June 13](#)
- ELISA para IgG
 - infección confirmada si se cuadruplican los títulos de IgG en el análisis de sueros pareados (evaluados primero durante los primeros 1-5 días de la infección y luego a los 15 días de iniciada la recuperación)
 - la presencia de IgG en una muestra única sugiere enfáticamente pero no confirma la infección con dengue
 - se puede recoger de suero, plasma o sangre
 - distingue entre infección primaria y secundaria
 - no es específica cuando la infección se debe a grupos de serocomplejos de flavivirus
 - resultados en ≥ 7 días
- los anticuerpos de IgG contra el virus del dengue del suero y los papeles de filtro no son afectados por la duración del almacenamiento, pero están sujetos a la variabilidad entre laboratorios; basado en un estudio de 781 pares de sueros de la fase aguda y convaleciente, y 161 pares de manchas de sangre de papeles de filtro analizadas mediante ELISA ([BMC Infect Dis 2006 Jan 25;6:13 EBSCOhost Full Textfull-text](#))
- títulos elevados de unión a IgG contra el virus del Zika detectados en sueros de la fase aguda y convaleciente de nueve pacientes con infección con dengue confirmada mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) ([Proc Natl Acad Sci U S A 2016 Jul 12;113\(28\):7852full-text](#))
- se puede utilizar la relación IgM / IgG para distinguir entre infección primaria y secundaria
 - algunos laboratorios consideran que la infección es primaria si
 - la relación IgM / IgG es $> 1,2$ en suero de paciente a una dilución de 1/100
 - la relación IgM / IgG es $> 1,4$ en suero de paciente a una dilución de 1/20
 - se considera que la infección es secundaria si la relación es inferior a esos valores

Resumen del estudio

una relación IgG / IgM $\geq 1,14$ en muestras de suero tomadas dentro de los 3 días siguientes al inicio de los síntomas puede ayudar a diagnosticar la infección secundaria con dengue

Nivel 2 de DynaMed

Estudio de cohorte de diagnóstico: [BMC Infect Dis 2015 Jul 21;15:276](#) | [Full Text](#)

Detalles

- IgA
 - los niveles de IgA son detectables 1 día después de los de IgM, alcanzan su valor máximo alrededor de 8 días después del inicio de la fiebre y descienden rápidamente, haciéndose indetectables alrededor del día 40
 - la prueba no se usa frecuentemente y requiere evaluación adicional

Resumen del estudio

los ensayos basados en IgA parecen ser moderadamente útiles para la detección del dengue

Nivel 2 de DynaMed

Revisión sistemática: [Epidemiol Infect 2016 Mar;144\(4\):876](#)

Detalles

- prueba de inhibición de la hemaglutinación
 - es necesario recoger 2 muestras (la primera durante la enfermedad aguda y la segunda después de la recuperación con > 7 días entre ellas)
 - no distingue entre el virus del dengue y otros flavivirus estrechamente relacionados
 - no distingue entre los serotipos del virus del dengue
 - se sospecha la presencia de infección con dengue si se observan niveles bajos de anticuerpos en la primera muestra y una elevación en la segunda
 - los títulos de anticuerpos superiores a 1:1 280 sugieren enfáticamente la presencia de infección secundaria con dengue

Desempeño comparativo

Resumen del estudio

la PCR en tiempo real o captura de antígeno NS1 de muestra única de suero puede ayudar a detectar el dengue 1-3 días después del inicio de la enfermedad; sin embargo, la combinación de PCR en tiempo real o prueba de captura de antígeno NS1 con ELISA para IgM anti-DENV puede descartar el dengue 4-7 días después del inicio de la enfermedad

Nivel 2 de DynaMed

Estudio de cohorte de diagnóstico: [J Infect Dis 2016 Sep 15;214\(6\):836](#)

Detalles

Estudios imagenológicos

- la radiografía de tórax puede detectar derrames pleurales en pacientes con pérdida de plasma

- ultrasonido
 - el ultrasonido puede ayudar a detectar ascitis en pacientes con pérdida de plasma

Resumen del estudio

mediante ultrasonido se pueden detectar evidencias de pérdida de plasma en pacientes con dengue hemorrágico

Estudio de cohorte: [Pediatr Infect Dis J 2007 Apr;26\(4\):283](#)

Detalles

Resumen del estudio

engrosamiento de la pared de la vesícula biliar asociado con dengue severo en los niños

Nivel 2 de DynaMed

Estudio de cohorte de diagnóstico: [Pediatr Infect Dis J 2007 Sep;26\(9\):850](#)

Detalles

Prueba del torniquete

- prueba del torniquete
 - componente de la definición de caso de dengue de la Organización Mundial de la Salud (OMS)
 - medir la presión arterial del paciente como valor de línea base
 - inflar el manguito hasta una presión intermedia entre la presión sistólica y la diastólica, y mantenerlo allí durante 5 minutos
 - reducir la presión y esperar 2 minutos
 - contar las petequias situadas por debajo de la fosa antecubital
 - el umbral de resultado positivo varía según la organización
 - las directrices de la OMS de 1997 definen un resultado positivo como ≥ 20 petequias por $2,5 \text{ cm}^2$ (1 pulgada²)
 - los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades lo definen como ≥ 10 petequias por pulgada² ($2,5 \text{ cm}^2$)
 - Referencias - [Centers for Disease Control and Prevention, WHO 1997 guidelines on dengue hemorrhagic fever \(WHO 1997\)](#)

Resumen del estudio

la prueba del torniquete parece tener una sensibilidad y especificidad moderadas para el diagnóstico del dengue hemorrágico

Nivel 2 de Dynamed

Revisión sistemática: [PLoS Negl Trop Dis 2016 Aug;10\(8\):e0004888](#) | [Full Text](#)

Detalles

Resumen del estudio

es posible que cuando se usa una banda elástica en lugar del manguito de presión arterial, la prueba del torniquete sea menos sensible

Nivel 2 de DynaMed

Estudio de cohorte de diagnóstico: [Trop Med Int Health 2002 Feb;7\(2\):125](#) | [Full Text](#)

Detalles

Otras pruebas diagnósticas

Resumen del estudio

el examen combinado del lactato venoso periférico y la acumulación de líquido puede tener una sensibilidad y especificidad de moderadas a altas para el diagnóstico del dengue severo

Nivel 2 de DynaMed

Estudio de cohorte de diagnóstico: [BMC Infect Dis 2016 Feb 1;16:46](#) | [Full Text](#)

Detalles

Manejo

Resumen del manejo

- hospitalizar a los pacientes con dengue probable que muestren signos de alarma, pacientes con comorbilidades, pacientes con dengue severo y pacientes incapaces de mantenerse hidratados mediante ingestión oral de líquidos
- los pacientes sin signos de alarma que puedan mantenerse hidratados mediante ingestión oral de líquidos se pueden tratar en sus hogares con seguimiento diario
- el tratamiento incluye la atención médica de apoyo
 - reposo
 - acetaminofeno como analgésico (evitar el uso de aspirina u otros fármacos anti-inflamatorios no esteroideos [AINE])
 - hidratación adecuada, oral si es tolerada y si no, intravenosa
 - la administración de líquidos va de las dosis de mantenimiento a la reanimación agresiva con líquidos en pacientes en shock
 - administrar el volumen mínimo necesario para mantener una buena producción de orina y una adecuada hidratación, y para evitar una sobrecarga de líquidos después de la fase crítica de la enfermedad
 - transfusión de sangre según se requiera si se observa o se sospecha la presencia de hemorragia severa
- los pacientes necesitan un seguimiento estricto, con monitoreo clínico y conteos sanguíneos completos hasta 24-48 después de la defervescencia de la fiebre

Lugar del tratamiento

- **Recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud 2009 sobre lugares de tratamiento**
 - **ingreso domiciliario**
 - criterios para el ingreso domiciliario
 - pacientes con dengue probable sin signos de alarma
 - pacientes que pueden tolerar una ingestión adecuada de fluidos orales
 - pacientes que pueden orinar cada ≤ 6 horas
 - manejo del ingreso domiciliario
 - los pacientes deben regresar diariamente para monitorear el avance de la enfermedad hasta que estén en la fase de recuperación (24-48 horas después de la defervescencia de la fiebre)
 - verificar temperatura, ingestión de líquidos y volumen de orina, presencia de signos de alarma, presencia de sangramiento o pérdida de plasma y conteo sanguíneo completo en cada visita
 - estimular la ingestión adecuada de solución de rehidratación oral, jugos u otros líquidos que contengan electrolitos y azúcar
 - administrar acetaminofeno para el malestar (no administrar aspirina, ibuprofeno, ni otro fármaco antiinflamatorio no esteroideo o esteroides)
 - recomendar reposo en cama
 - eliminar los criaderos de mosquitos en el hogar y sus alrededores
 - aconsejar al paciente que regrese al hospital si se produce alguna de las siguientes situaciones:
 - no hay mejoría o los síntomas empeoran en el momento de la defervescencia
 - dolor abdominal intenso
 - vómitos persistentes
 - extremidades frías y húmedas
 - letargo, agitación, confusión o crisis
 - signos de hemorragia (sangramiento vaginal, de la nariz o las encías, manchas rojas o erupción en la piel, heces negras o emesis tipo borra de café)
 - dificultad para respirar
 - sin poder orinar durante $> 4-6$ horas
 - **atención hospitalaria**
 - criterios para el ingreso con vistas a un monitoreo minucioso

- pacientes con dengue probable con signos de alarma
- pacientes incapaces de mantenerse hidratados mediante hidratación oral
- pacientes con riesgo de enfermedades más complejas
 - embarazadas
 - bebés
 - ancianos
 - pacientes con padecimientos como
 - obesidad
 - diabetes mellitus
 - enfermedad renal
 - enfermedad hemolítica crónica
 - pacientes que viven solos o se les dificulta el acceso a un centro de atención médica
- manejo hospitalario
 - en pacientes sin signos de alarma, estimular la ingestión oral de líquidos o administrar fluidos intravenosos si no toleran la ingestión oral
 - en pacientes con signos de alarma, administrar fluidos intravenosos
 - administrar el volumen mínimo requerido para mantener una perfusión adecuada y niveles apropiados de producción de orina, y detener o reducir la administración cuando termine la fase crítica para minimizar el riesgo de sobrecarga de líquidos
- **cuidados intensivos**
 - pacientes con dengue severo en fase crítica
 - pérdida severa de plasma que conduce a shock o acumulación de líquido con distrés respiratorio
 - hemorragia severa
 - signos de daño a órganos (daño hepático, insuficiencia renal, cardiomiopatía, encefalopatía)
 - manejo de la atención crítica
 - reanimación con volumen para mantener un adecuado volumen circulante
 - transfusión en caso de hemorragia severa

Líquidos y electrolitos

Líquidos orales

- se debe estimular a los pacientes con dengue probable sin signos de alarma a mantenerse hidratados mediante ingestión oral de líquidos si la toleran

Resumen del estudio

la ingestión de líquidos durante las 24 horas anteriores a la atención médica está asociada con una reducción del riesgo de hospitalización en pacientes con dengue

Nivel 2 de DynaMed

Estudio de cohorte: [Emerg Infect Dis 2003 Aug;9\(8\):1003](#) | [Full Text](#)

Detalles

Fluidos intravenosos

- **Recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud 2009 sobre pacientes hospitalizados con dengue**
 - para pacientes con padecimientos coexistentes o pacientes en alto riesgo (bebés, embarazadas, ancianos) pero que NO muestran signos de alarma
 - estimular la ingestión de líquidos orales en lugar de administrarles fluidos intravenosos
 - si no toleran los líquidos orales
 - administrar solución salina normal al 0,9% o solución láctica de Ringer con dextrosa o sin ella
 - administrar a la tasa de mantenimiento
 - 4 ml/kg/h para los primeros 10 kg de peso corporal ideal
 - 2 ml/kg/h para los próximos 10 kg de peso corporal ideal
 - 1 mg/kg/h para los siguientes kg de peso corporal ideal
 - para calcular el peso corporal ideal de los pacientes obesos
 - femeninos: $45,5 \text{ kg} + 0,91 (\text{estatura} - 152,4) \text{ cm}$
 - masculinos: $50 \text{ kg} + 0,91 (\text{estatura} - 152,4) \text{ cm}$
 - ajustar según se requiera si aumenta la ingestión oral
 - administrar el volumen mínimo necesario para mantener una buena producción de orina y una hidratación adecuada
 - generalmente sólo se necesita durante 1-2 días
 - **para pacientes con signos de alarma**
 - verificar el hematocrito basal antes de administrar fluidos
 - administrar solución salina normal al 0,9%, solución láctica de Ringer o solución de Hartmann
 - administrar 5-7 ml/kg/h durante 1-2 horas

- luego reducir a 3-5 ml/kg/h durante 2-4 horas
 - luego reducir a 2-3 ml/kg/h o menor (según la respuesta clínica)
 - evaluar la respuesta clínica y volver a verificar el hematocrito
 - si el hematocrito es el mismo o se eleva mínimamente, continuar la administración de fluidos intravenosos a razón de 2-3 ml/kg/h
 - si el hematocrito se eleva rápidamente o los signos vitales empeoran, aumentar la administración de fluidos intravenosos a 5-10 ml/kg/h durante 1-2 horas
 - seguir monitoreando el estado clínico, verificar el hematocrito y ajustar la tasa de fluido intravenoso en correspondencia
 - administrar el volumen mínimo necesario para mantener una perfusión adecuada y niveles apropiados de producción de orina (0,5 ml/kg/h)
 - reducir gradualmente la administración de fluidos intravenosos a medida que desciende la pérdida de plasma y el paciente pasa de la fase crítica a la fase de recuperación (generalmente expresado por una adecuada ingestión de líquidos y producción de orina, y un descenso del hematocrito a niveles inferiores a los basales en pacientes estables)
 - generalmente los fluidos intravenosos sólo se necesitan durante 1-2 días
- para pacientes con dengue severo
 - en caso de **shock compensado** (signos de descenso de la perfusión, pero la presión arterial sistólica se mantiene)
 - obtener el hematocrito antes de la reanimación con líquidos
 - administrar solución de cristaloideos isotónicos (solución salina normal o solución láctica de Ringer) 5-10 ml/kg/h durante 1 hora
 - volver a evaluar (signos vitales, llenado capilar, producción de orina)
 - en caso de mejoría clínica
 - reducir los fluidos intravenosos a 5-7 ml/kg/h durante 1-2 horas
 - luego reducir a 3-5 ml/kg/h durante 2-4 horas
 - luego a 2-3 ml/kg/h y continuar reduciendo mientras sea posible
 - se puede continuar durante 24-48 horas (detener después de 48 horas para evitar la sobrecarga de volumen)
 - si no hay mejoría clínica, verificar el hematocrito
 - si el hematocrito aumenta o se mantiene > 50%

- administrar fluido intravenoso en bolus 10-20 mg/kg/h durante 1 hora
 - volver a evaluar después del bolus y repetir los bolus según se requiera si no se produce una mejoría clínica y el hematocrito se mantiene alto o aumenta
 - si el estado clínico mejora después del bolus, reducir la tasa de administración intravenosa a 7-10 ml/kg/h durante 1-2 horas y continuar reduciéndola mientras se tolere
- si el hematocrito es inferior al hematocrito inicial de referencia
 - puede estar ocurriendo una hemorragia significativa
 - administrar transfusión de sangre total
- en caso de **shock hipotensivo**
 - obtener el hematocrito antes de la reanimación con fluidos
 - administrar solución cristaloide O coloide para la reanimación con volumen 20 ml/kg durante 15 minutos
 - verificar la mejoría clínica
 - si se produce una mejoría clínica
 - reducir los fluidos cristaloides O coloides a 10 ml/kg/h durante 1 hora
 - luego utilizar solución cristaloide a 5-7 ml/kg/h durante 1-2 horas
 - luego 3-5 ml/kg/h durante 2-4 horas
 - luego 2-3 ml/kg/h durante 2-4 horas y continuar reduciendo mientras sea posible
 - se puede continuar durante 24-48 horas (detener después de 48 horas para evitar la sobrecarga de volumen)
 - si no hay mejoría clínica, revisar el hematocrito inicial tomado antes de la administración de fluidos
 - si el hematocrito es alto
 - administrar solución coloide en bolus de 10-20 ml/kg durante 0,5-1 hora
 - volver a verificar después del bolus
 - si hay mejoría clínica, reducir la tasa a 7-10 ml/kg/h durante 1-2 horas y continuar reduciendo como se describe anteriormente

- si no hay mejoría, volver a verificar el hematocrito
 - si el hematocrito desciende, administrar transfusión de sangre total
 - si el hematocrito aumenta o se mantiene alto, administrar fluido coloide en bolus de 10-20 ml/kg durante 1 hora
 - seguir verificando el hematocrito y administrar bolus según se requiera durante las primeras 24 horas
 - cuando de aprecie una mejoría clínica, reducir la tasa a 7-10 ml/kg/h durante 1-2 horas y seguir reduciendo como se describe anteriormente
 - si el hematocrito < 40% en niños y mujeres o < 45% en hombres
 - puede estar ocurriendo una hemorragia significativa
 - administrar transfusión de sangre total
- para el tratamiento de la **sobrecarga de volumen**
 - administrar oxígeno
 - para pacientes en fase crítica
 - si la sobrecarga de líquidos se produce mientras el paciente aún está en shock con hematocrito entre bajo y normal, administrar transfusión de sangre total
 - si la sobrecarga de líquidos se produce mientras el paciente aún está en shock con hematocrito alto, valorar la repetición de pequeños bolus o solución coloide
 - si el paciente está estable pero aún en la fase crítica, reducir el reemplazo intravenoso de líquidos
 - no administrar diuréticos en esta fase
 - si está en fase de recuperación
 - detener la terapia con fluidos intravenosos
 - administrar furosemida si es necesario
 - se puede administrar por vía oral o intravenosa
 - 0,1-0,5 mg/kg/dosis 1-2 veces al día
 - 0,1 mg/kg/h en infusión intravenosa

Resumen del estudio

evidencias limitadas sobre cuál es el mejor tipo de fluido intravenoso para niños con infección severa por malaria o dengue

Revisión sistemática: [BMJ 2010 Sep 2;341:c4416](#) | [Full Text](#)

Detalles

Resumen del estudio

los cristaloides isotónicos son los fluidos de preferencia para niños con síndrome de shock moderadamente severo por dengue

Nivel 1 de DynaMed

Ensayo aleatorizado: [N Engl J Med 2005 Sep 1;353\(9\):877](#)

Detalles

Resumen del estudio

se prefiere el almidón al dextrano para niños con síndrome de shock severo por dengue

Nivel 1 de DynaMed

Ensayo aleatorizado: [N Engl J Med 2005 Sep 1;353\(9\):877](#)

Detalles

Resumen del estudio

los coloides pueden ser mejores que los cristaloides en el subgrupo con menor presión del pulso

Nivel 2 de DynaMed

Ensayo aleatorizado: [Clin Infect Dis 2001 Jan 15;32\(2\):204](#)

Detalles

- el dextrano 1 se puede administrar inmediatamente antes del dextrano 40 ó 70 para que actúe como inhibidor de hapteno evitando que las moléculas de dextrano 40 ó 70 formen complejos inmunes tóxicos ([Lancet 2007 Nov 10;370\(9599\):1644](#))

Hemoderivados / transfusiones

- **Recomendaciones de la OMS 2009 sobre las transfusiones de sangre en el dengue severo**
 - sólo se deben administrar transfusiones de hematíes si se sospecha o es obvia la presencia de hemorragia severa
 - administrar 5-10 ml/kg de hematíes empacados frescos ó 10-20 ml/kg de sangre total fresca
 - valorar la administración de transfusiones adicionales si continúa la pérdida de sangre o el hematocrito no asciende después de la transfusión
 - pocas evidencias sobre transfusiones de plaquetas o plasma fresco congelado en la hemorragia severa

- no es necesario administrar transfusiones profilácticas de plaquetas para la trombocitopenia severa en pacientes estables

Resumen del estudio

es posible que la transfusión profiláctica de plaquetas no reduzca el riesgo de hemorragia clínica en adultos con dengue y trombocitopenia

Nivel 2 de Dynamed

Ensayo aleatorizado: [Lancet 2017 Apr 22;389\(10079\):1611](#)

Detalles

Medicamentos

Analgésicos

- Recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS) 2009
 - administrar acetaminofeno para la fiebre alta si el paciente se siente mal
 - no administrar aspirina, ibuprofeno, ni otro fármaco antiinflamatorio no esteroideo o esteroides, debido al riesgo de gastritis o sangramiento

Inmunoglobulina antidengue

Resumen del estudio

la inmunoglobulina antidengue puede elevar los conteos de plaquetas en niños con dengue hemorrágico y trombocitopenia severa

Nivel 3 de DynaMed

Ensayo aleatorizado: [Am J Trop Med Hyg 2007 Apr;76\(4\):737](#) | [Full Text](#)

Detalles

según el informe de una serie de casos, la inmunoglobulina antidengue controló la hemorragia masiva en 2 pacientes de la India con trombocitopenia severa (conteo de plaquetas < 10 000/mm³) ([Pediatr Blood Cancer 2008 Dec;51\(6\):812](#))

Corticosteroides

Resumen del estudio

es posible que los corticosteroides no reduzcan la mortalidad en niños con síndrome de shock por dengue ni el desarrollo del shock en pacientes con infección por dengue en su fase inicial

Nivel 2 de DynaMed

Revisión de Cochrane: [Cochrane Database Syst Rev 2014 Jul 1;\(7\):CD003488](#)

Detalles

Otros medicamentos

- estatinas
 - se utilizan con fines investigativos

- existe la hipótesis de que son beneficiosas en la prevención o tratamiento del dengue severo debido a sus propiedades anti-inflamatorias, estabilizadoras del endotelio y antivirales

Resumen del estudio

la lovastatina no está asociada con un mayor número de efectos adversos en comparación con un placebo en pacientes con infección confirmada con dengue

Nivel 2 de DynaMed

Ensayo aleatorizado: [Clin Infect Dis 2016 Feb 15;62\(4\):468](#) | [Full Text](#)

Detalles

Medicamentos que parecen ser ineficaces

Resumen del estudio

la cloroquina parece ser ineficaz para reducir la duración de la fiebre, la viremia o la antigenemia en la infección por el virus del dengue

Nivel 2 de DynaMed

Ensayo aleatorizado: [PLoS Negl Trop Dis 2010 Aug 10;4\(8\):e785](#) | [Full Text](#)

Detalles

Resumen del estudio

es posible que la pentoxifilina no reduzca el número de ingresos hospitalarios o la duración de la estancia en unidades de cuidados intensivos de niños con dengue hemorrágico

Nivel 2 de DynaMed

Ensayo aleatorizado: [Pediatr Infect Dis J 2012 Jul;31\(7\):771](#)

Detalles

Seguimiento

- notificar los casos probables o confirmados a las autoridades correspondientes
 - notificar como caso sospechoso si el paciente ha estado en una zona endémica, ha tenido fiebre durante ≥ 3 días, tiene un conteo decreciente de glóbulos blancos, un conteo bajo de plaquetas o una prueba del torniquete positiva
 - en zonas no endémicas, notificar los casos confirmados
- en el ingreso domiciliario, los pacientes deben regresar diariamente para monitorear el avance de la enfermedad hasta que estén en la fase de recuperación (24-48 horas después de la defervescencia de la fiebre)
 - verificar temperatura, ingestión de líquidos y producción de orina, presencia de signos de alarma, presencia de sangramiento o pérdida de plasma y conteo sanguíneo completo en cada visita

- estimular la ingestión adecuada de solución de rehidratación oral, jugos u otros líquidos que contengan electrolitos y azúcar
- administrar acetaminofeno para el malestar (no administrar aspirina, ibuprofeno, ni otro fármaco antiinflamatorio no esteroideo o esteroides)
- se pueden dar baños de esponja tibios para aliviar el malestar si la fiebre continúa
- recomendar reposo en cama
- eliminar los criaderos de mosquitos en el hogar y sus alrededores
- aconsejar al paciente que regrese al hospital si se produce alguna de las siguientes situaciones
 - no hay mejoría o los síntomas empeoran en el momento de la defervescencia
 - dolor abdominal intenso
 - vómitos persistentes
 - extremidades frías y húmedas
 - letargo, agitación, confusión o crisis
 - signos de hemorragia (sangramiento vaginal, de la nariz o las encías, manchas rojas o erupción en la piel, heces negras o emesis tipo borra de café)
 - dificultad para respirar
 - sin poder orinar durante > 4-6 horas
- monitoreo de pacientes ingresados
 - para pacientes con padecimientos coexistentes o pacientes en alto riesgo (bebés, embarazadas, ancianos) pero que NO muestren signos de alarma
 - monitorear la aparición de signos de alarma
 - patrón de temperatura
 - monitorear la ingestión de líquido y la producción de orina
 - monitorear el conteo de sangre total
 - monitorear otras pruebas de laboratorio según sea necesario
 - para pacientes ingresados con signos de alarma
 - monitorear estrechamente hasta el final del período crítico
 - verificar los signos vitales y evaluar la perfusión periférica cada 1-4 horas
 - monitorear estrechamente la ingestión de líquido y la producción de orina (verificar la producción de orina cada 4-6 horas)
 - verificar el hematocrito antes y después del reemplazo de líquidos, y luego cada 6-12 horas

- monitorear los niveles de glucosa en sangre
- verificar otras pruebas de laboratorio que se hayan indicado (monitorear las funciones de los órganos)
- para pacientes con dengue severo
 - monitorear los signos vitales y la perfusión periférica cada 15-30 minutos hasta que el paciente ya no esté en shock, y luego cada 1-2 horas
 - los pacientes que necesitan mayores volúmenes de líquido deben observarse estrechamente para detectar una posible sobrecarga de volumen
 - el monitoreo de la presión arterial debe realizarse con un catéter arterial
 - la producción de orina debe monitorearse cada una hora hasta que el paciente ya no esté en shock, y luego cada 1-2 horas (se debe colocar un catéter de Foley para garantizar un monitoreo preciso)
 - verificar el hematocrito antes y después del reemplazo de líquidos, y luego cada 4-6 horas
 - monitorear los gases sanguíneos arteriales y venosos, el lactato y el dióxido de carbono / bicarbonato cada 30 minutos hasta que el paciente esté estable, y luego según se indique
 - monitorear los niveles de glucosa en sangre antes de la reanimación, y luego según se indique
 - monitorear la función renal y hepática antes de la reanimación, y luego según se indique
- monitoreo del hematocrito
 - un hematocrito ascendente o elevado con signos vitales inestables indica que continúa la pérdida de plasma y se requiere más reemplazo de líquidos
 - un hematocrito ascendente o elevado con signos vitales estables y producción adecuada de orina no requiere reemplazo adicional de líquidos
 - un hematocrito descendente con signos vitales inestables indica que puede estar ocurriendo una hemorragia severa y se necesita una transfusión de sangre
 - un hematocrito descendente con signos vitales estables y una producción adecuada de orina indica reabsorción de líquido, por lo que los fluidos intravenosos deben discontinuarse para evitar la sobrecarga de líquido
- criterios para el alta hospitalaria
 - ausencia de fiebre durante 48 horas
 - mejoría clínica

- se siente mejor
- recuperación del apetito y capacidad para tolerar una dieta oral
- adecuada producción de orina
- presión arterial estable
- ausencia de distrés respiratorio
- conteo de plaquetas ascendente
- hematocrito estable sin fluidos intravenosos

Complicaciones y pronóstico

Complicaciones

- shock provocado por un aumento de la permeabilidad vascular
- principales causas de la insuficiencia respiratoria aguda en 11 pacientes de dengue adultos en China
 - sepsis en 6 (54,5%)
 - hemorragia gastrointestinal alta en 3 (27,3%)
 - 8 pacientes (72,7%) fallecieron
 - Referencia - [Am J Trop Med Hyg 2007 Jul;77\(1\):151 full-text](#)
- complicaciones oculares
- uveitis posterior al episodio de dengue en informe de caso ([Eye \(Lond\) 2009 Apr;23\(4\):873 EBSCOhost Full Text](#))
 - foveolitis (diagnosticada por fondo de ojo y tomografía de coherencia óptica) asociada con el dengue en serie de casos de 6 pacientes (10 ojos analizados) ([Ophthalmologica 2008;222\(5\):317](#))
 - complicaciones oftalmológicas asociadas con el dengue en serie de casos de 13 pacientes (22 ojos analizados)
 - edema macular y hemorragias difusas
 - manchas algodinosas
 - vasculitis retiniana
 - desprendimiento exudativo de retina
 - uveitis anterior
 - todos los pacientes recuperaron su agudeza visual a 20/30 o mejor con escotoma central residual a las 12 semanas
- Referencia - [Emerg Infect Dis 2006 Feb;12\(2\):285 EBSCOhost Full Text](#)
- complicaciones neurológicas
 - entre las complicaciones neurológicas están las siguientes

- encefalitis
- cerebelitis
- meningitis
- síndrome de Guillain-Barré
- mielitis
- encefalomiелitis diseminada aguda
- mononeuropatía o polineuropatía
- hemorragia cerebromeningea
- miositis y parálisis hipocalémica
- ictus
- Referencia - [Neurol Int 2012 Oct 5;4\(3\):e15 full-text](#), [J Neurol Sci 2015 Feb 15;349\(1-2\):20](#), [Front Cell Infect Microbiol 2017;7:449](#)

Resumen del estudio

fiebre del dengue asociada con un aumento del riesgo de ictus, sobre todo en los dos primeros meses después del diagnóstico

Estudio de cohorte: [CMAJ 2018 Mar 12;190\(10\):E285](#) | [Full Text](#)

Detalles

Resumen del estudio

la encefalitis puede ser un síntoma de presentación del dengue

Estudio de casos y controles: [Lancet 2000 Mar 25;355\(9209\):1053](#)

Detalles

Resumen del estudio

el dengue es responsable de alrededor de 3,8% de los casos sospechosos de meningitis viral en Brasil, según informe

Estudio de cohorte: [Emerg Infect Dis 2012 Apr;18\(4\):677](#) | [Full Text](#)

Detalles

- complicaciones en el embarazo

Resumen del estudio

infección con dengue durante el embarazo asociada con un aumento del riesgo de resultados fetales adversos

Revisión sistemática: [Lancet Infect Dis 2016 Jul;16\(7\):857](#)

Detalles

Resumen del estudio

infección sintomática con dengue durante el embarazo asociada con un aumento del riesgo de parto prematuro; también puede estar asociada con un aumento del riesgo de bajo peso al nacer en comparación con la ausencia de infección con dengue durante el embarazo

Estudio de cohorte: [Lancet Infect Dis 2017 Sep;17\(9\):949](#)

Detalles

Resumen del estudio

dengue durante el embarazo asociado con un aumento del riesgo de muerte perinatal

Estudio de casos y controles: [Lancet Infect Dis 2017 Sep;17\(9\):957](#)

Detalles

- complicaciones reportadas en los informes de casos
 - síndrome de Ogilvie en un informe de caso de una mujer con dengue severo ([Lancet 2013 Feb 23;381\(9867\):698](#))
 - necrosis tubular aguda en informe de caso de un niño con dengue ([Indian J Nephrol 2012 Sep;22\(5\):400](#))
 - síndrome hemofagocítico en un informe de caso ([MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2014 Jan 24;63\(3\):49EBSCOhost Full Text](#))
 - informes de casos de complicaciones relacionadas con la función hepática
- insuficiencia hepática aguda en una adolescente con fiebre alta y hemorragia subconjuntival ([J Coll Physicians Surg Pak 2017 Aug;27\(8\):511 EBSCOhost Full Text](#))
 - bebé con dengue severo que le provocó insuficiencia hepática fulminante y necrosis panlobular ([World J Clin Cases 2017 Jul 16;5\(7\):303](#))
 - insuficiencia hepática fulminante y necrosis renal tubular aguda en hombre de 63 años del sur de la India ([Gastroenterology Res 2017 Aug;10\(4\):268](#))

Resumen del estudio

los síntomas persistentes eran frecuentes 2 años después de la infección sintomática con dengue, y pueden estar asociados con un proceso autoinmune

Estudio de cohorte: [Int J Infect Dis 2011 Jan;15\(1\):e38](#)

Detalles

Resumen del estudio

fatiga prolongada reportada como consecuencia después de la hospitalización con infección con dengue

Estudio transversal: [J Clin Virol 2007 Jan;38\(1\):1](#)

Detalles

Pronóstico

- es difícil predecir la evolución clínica y los resultados a partir de la presentación clínica
- la mayoría de las infecciones son asintomáticas o subclínicas
- signos de alarma del dengue severo
 - dolor o sensibilidad abdominal
 - vómitos persistentes
 - acumulación de líquido en el examen físico
 - sangramiento de las mucosas
 - letargo o agitación
 - agrandamiento del hígado > 2 cm
 - aumento del hematocrito con descenso rápido del conteo de plaquetas
- factores de riesgo de enfermedad más severa
 - niños pequeños
 - la infección en los bebés después de la pérdida de los anticuerpos maternos puede aumentar el riesgo de enfermedad severa
 - de hecho la infección primaria con dengue se comporta como infección secundaria (secuencial) con un serotipo distinto del virus
 - más información en la sección Patogénesis
 - embarazo, sobre todo en el tercer trimestre
 - infección secundaria por serotipos distintos del virus
 - infección secuencial por un serotipo distinto del virus del dengue demostrada en 11 de 12 fallecimientos en Santiago de Cuba durante la epidemia de 1997 ([Int J Infect Dis 1999 Spring;3\(3\):130](#))
 - en un estudio prospectivo realizado en Bangkok, Tailandia, se requirió hospitalización en 0 de 47 infecciones primarias con dengue en comparación con 7 de 56 (12,5%) infecciones secundarias (p = 0,012) ([Am J Trop Med Hyg 1988 Jan;38\(1\):172](#))
 - un largo intervalo de tiempo entre ataques de serotipos distintos del dengue puede aumentar el riesgo de enfermedad severa
 - brote de dengue hemorrágico provocado por 2 infecciones de dengue con una separación de > 20 años, reportado en La Habana, Cuba, durante la epidemia de 2001-2002 ([Int J Infect Dis 2005 Sep;9\(5\):280](#))
 - enfermedades crónicas
- la diabetes mellitus fue un factor de riesgo de dengue hemorrágico / síndrome de shock por dengue en Cuba ([Diab Vasc Dis Res 2008 Sep;5\(3\):213PDF](#)), Brasil ([PLoS Negl Trop Dis 2010 Jun 1;4\(6\):e699EBSCOhost Full Textfull-text](#)),

Singapur ([Int J Infect Dis 2007 May;11\(3\):263](#)) y Taiwán ([J Microbiol Immunol Infect 2006 Apr;39\(2\):121](#))

- el asma y la raza blanca fueron factores de riesgo de dengue hemorrágico en La Habana, Cuba, en la epidemia de 2001-2002 ([Int J Infect Dis 2005 Sep;9\(5\):280](#))
- anemia de células falciformes
- factores de riesgo de hemorragias importantes
 - shock prolongado
 - shock hipotensivo
 - pacientes con antecedentes de úlceras pépticas
 - pacientes a quienes se les administró aspirina u otros fármacos antiinflamatorios no esteroideos
 - acidosis metabólica persistente
 - insuficiencia renal o hepática
 - pacientes con padecimientos hemolíticos
 - pacientes que están tomando anticoagulantes
 - pacientes con traumatismos
- riesgo de mortalidad
 - tasa de letalidad de 0,042%-0,061% de 2016 a 2018 en las Américas ([Pan American Health Organization \(PAHO\)/ World Health Organization \(WHO\) Dengue Data](#))
 - en la región del Sudeste de Asia las tasas de letalidad son de aproximadamente 1%, pero las tasas varían según el brote y la localidad

Resumen del estudio

mortalidad de alrededor de 5,4% en pacientes con dengue hemorrágico en Singapur

Estudio de cohorte: [Int J Infect Dis 2007 May;11\(3\):263](#)

Detalles

Resumen del estudio

factores ambientales, demográficos, socioeconómicos y biológicos asociados con la mortalidad por dengue en América Latina y el Caribe

Estudio de cohorte: [Am J Trop Med Hyg 2012 Feb;86\(2\):328](#) | [Full Text](#)

Detalles

Resumen del estudio

insuficiencia renal asociada con un aumento de la mortalidad en pacientes con infección con dengue

Estudio de cohorte: [Clin J Am Soc Nephrol 2008 Sep;3\(5\):1350](#)

Detalles

Resumen del estudio

el nomograma para la identificación temprana del dengue severo puede ayudar a predecir el dengue severo en niños con fiebre durante < 72 horas

Nivel 2 de DynaMed

Regla de predicción: [Clin Infect Dis 2017 Mar 1;64\(5\):656](#)

Detalles

Prevención y pesquisaje

Prevención

Vacunas contra el dengue

Resumen de las evidencias

- Debido a que la infección secundaria con un serotipo diferente del dengue puede conducir a la forma severa de la enfermedad, las vacunas que no ofrecen suficiente inmunidad contra las cuatro cepas pueden predisponer a los individuos que no hayan estado expuestos previamente a un mayor riesgo de enfermedad severa. La Dengvaxia (CYD-TDV) tiene una eficacia vacunal global de 55% a 65%, pero su eficacia serotípica específica es más variable. En vista de los informes de un aumento del riesgo de hospitalización por dengue confirmado en receptores vacunales previamente seronegativos, se recomienda la realización de un pesquisaje antes de la inmunización, de modo que sólo reciban la vacuna los individuos con infección previa confirmada en laboratorio o pruebas de anticuerpos seropositivas.
- vacuna tetravalente viva atenuada contra el dengue
 - varias formulaciones vacunales actualmente en investigación, entre ellas Dengvaxia, TDV (TAK-003) de Takeda y DENVax, así como la vacuna quimérica viva atenuada tetravalente en 3 dosis TV003
 - la vacuna CYD-TDV (Dengvaxia) ha sido licenciada en algunos países endémicos para su uso en personas de 9-45 años de edad
 - la Organización Mundial de la Salud (OMS) sugiere el uso de la vacuna CYD-TDV como parte de los programas de control del dengue solo si se puede garantizar una minimización de los riesgos a que estarían expuestas las personas seronegativas
 - la vacuna CYD-TDV es segura y eficaz en individuos seropositivos, pero se asocia con un aumento del riesgo de dengue severo en los seronegativos
 - se recomienda realizar un pesquisaje previo a la vacunación
 - solo vacunar a las personas con antecedentes comprobables de infección con dengue según pruebas de anticuerpos altamente

específicos o infección con dengue confirmada en laboratorio y documentada

- se puede valorar la vacunación sin pesquisaje individual en zonas con documentación reciente de prevalencia $\geq 80\%$ a la edad de 9 años
- el ciclo de vacunación recomendado se basa en series de 3 dosis con una separación de 6 meses entre ellas
 - si una dosis se retrasa, administrar la próxima lo antes posible
 - no existe suficiente información sobre las dosis de reactivación
- la vacuna CYD-TDV no se recomienda en las siguientes poblaciones especiales debido a la escasez de datos
 - mujeres embarazadas y lactando
 - personas inmunocomprometidas
- valorar la vacunación de personas que viajarán a zonas de elevada transmisión del dengue si tienen antecedentes de infección documentada con dengue o son seropositivas
- no administrar la vacuna CYD-TDV como parte de la respuesta a un brote
- Referencia - Declaración de principios de la OMS sobre la vacuna del dengue ([WHO 2018 Sep 7 PDF](#)), revisión sobre la fundamentación de las recomendaciones en [Lancet Infect Dis 2019 Jan;19\(1\):e31](#)
- vacuna tetravalente contra el dengue (Dengvaxia) aprobada por la FDA para prevenir la infección por los serotipos 1, 2, 3 y 4 en niños de 9 a 16 años de edad con infección previa con dengue confirmada en laboratorio y que viven en zonas donde la infección es endémica, incluidos los territorios estadounidenses de Samoa Americana, Guam, Puerto Rico y las Islas Vírgenes de los Estados Unidos ([FDA Press Release 2019 May 1](#))
- autoriza la Comisión Europea el uso de la vacuna tetravalente Dengvaxia para la prevención del dengue en personas de 9-45 años de edad con antecedentes de infección por dengue que vivan en zonas donde la enfermedad es endémica ([European Medicines Agency \[EMA\] 2019 Feb 19](#) –Agencia Europea de Medicamentos, 19 de febrero de 2019–) ver actualización

Resumen del estudio

la vacuna CYD-TDV (Dengvaxia) tiene una eficacia > 25% contra los serotipos 1, 3 y 4 del dengue, pero no contra el serotipo 2, en niños sanos de la región de Asia-Pacífico

Nivel 1 de DynaMed

Ensayo aleatorizado: [Lancet 2014 Oct 11;384\(9951\):1358](#)

Detalles

Resumen del estudio

la vacuna CYD-TDV (Dengvaxia) tiene una eficacia > 25% contra los serotipos 1, 3 y 4 del dengue,

Nivel 1 de DynaMed

y parece ser efectiva contra el serotipo 2

Nivel 2 de DynaMed

en niños y adolescentes sanos de América Latina

Ensayo aleatorizado: [N Engl J Med 2015 Jan 8;372\(2\):113](#)

Detalles

Resumen del estudio

la vacuna tetravalente contra el dengue parece reducir la tasa de hospitalización por dengue durante el tercer año siguiente a la vacunación en niños y adolescentes de 9-16 años de edad, pero puede aumentar la tasa de hospitalización por dengue en niños < 9 años de edad

Nivel 2 de Dynamed

Ensayo aleatorizado: [N Engl J Med 2015 Sep 24;373\(13\):1195](#)

Detalles

Resumen del estudio

es posible que la vacuna tetravalente contra el dengue reduzca la tasa de hospitalización por dengue hasta 4 años después de la primera dosis en niños y adolescentes de 6 a 16 años de edad, pero no en niños de 2 a 5 años

Nivel 2 de DynaMed

Ensayo aleatorizado: [Clin Microbiol Infect 2018 Jul;24\(7\):755](#) | [Full Text](#)

Detalles

Resumen del estudio

es posible que la vacuna CYD-TDV aumente el riesgo de hospitalización por dengue confirmado virológicamente en pacientes de 2 a 16 años de edad no expuestos previamente al dengue

Estudio de cohorte de casos: [N Engl J Med 2018 Jul 26;379\(4\):327](#) | [Full Text](#)

Detalles

- **TAK-003**

Resumen del estudio

vacuna TAK-003 asociada con > 25% de eficacia contra los serotipos 1, 2 y 3 del dengue, pero no contra el serotipo 4 durante el año siguiente a la vacunación en niños y adolescentes sanos de regiones endémicas de Asia y América Latina

Nivel 2 de DynaMed

Ensayo aleatorizado: [N Engl J Med 2019 Nov 21;381\(21\):2009](#)

Detalles

Resumen del estudio

el régimen de 2 dosis de vacuna tetravalente viva atenuada contra el dengue (TDV [TAK-003]) podría aumentar la seropositividad a los 6 meses en comparación con 1 dosis en niños seronegativos al inicio del estudio

Nivel 3 de DynaMed

Ensayo aleatorizado: [Lancet Infect Dis 2017 Jun;17\(6\):615](#)

Detalles

Resumen del estudio

la vacuna tetravalente recombinante viva atenuada contra el dengue (DENVax) parece ser inmunogénica

Nivel 3 de DynaMed

Ensayo aleatorizado: [J Infect Dis 2016 May 15;213\(10\):1562](#)

Detalles

Resumen del estudio

la vacuna TV003 parece proteger contra el virus atenuado del serotipo 2 del dengue

Nivel 2 de DynaMed

Ensayo aleatorizado: [Sci Transl Med 2016 Mar 16;8\(330\):330ra36](#)

Detalles

- es posible que la administración conjunta de CYD-TDV y una reactivación inyectada de la vacuna contra la difteria, el tétanos, la tos ferina acelular, la polio inactivada y la *Haemophilus influenzae* tipo b (Pentaxim) no afecte la inmunogenicidad ni la inocuidad de ninguna de las dos vacunas, según un ensayo aleatorizado con 732 niños sanos de 15-18 meses de edad ([Pediatr Infect Dis J 2017 Jun;36\(6\):602](#))
- es posible que la adición de un componente mejorado del DENV-2 a la vacuna tetravalente viva atenuada contra el dengue eleve la respuesta inmunológica

Resumen del estudio

dosis única de vacuna tetravalente con componente mejorado del serotipo 2 del dengue asociada con respuesta de anticuerpos a los 4 serotipos del dengue en 90% de las personas sin exposición anterior a flavivirus

Nivel 3 de DynaMed

Ensayo aleatorizado: [J Infect Dis 2015 Sep 1;212\(5\):702](#)

Detalles

- en la actualidad se investigan nuevas formulaciones vacunales (tales como vacunas recombinantes, otras vacunas atenuadas vivas y vacunas de ADN); se puede obtener información en ClinicalTrials.gov

Control de los mosquitos y protección

- control ambiental
 - sugerencias de la Organización Mundial de la Salud (OMS)
 - retirar o modificar los recipientes no esenciales que sirvan de hábitat a las larvas
 - vaciar y limpiar frecuentemente los recipientes de almacenamiento de agua
 - limpieza frecuente de las calles
 - colocar tapas a prueba de mosquitos en los tanques de agua
 - rellenar las oquedades de rocas o árboles con arena, tierra o concreto
 - limpiar las cunetas
 - proteger de la lluvia a los neumáticos u objetos similares, y eliminar los neumáticos usados y otros desechos sólidos
 - eliminar las plantas con hojas que retengan el agua
 - poner peces (por ej. *Poecilia reticulata*) o copépodos que se alimentan de mosquitos en los recipientes de almacenamiento de agua

Resumen del estudio

la acción conjunta de la movilización comunitaria y el programa estatal de control de los mosquitos puede ayudar a prevenir la infección por el virus del dengue

Nivel 2 de DynaMed

Ensayo aleatorizado: [BMJ 2015 Jul 8;351:h3267](#) | [Full Text](#)

Detalles

Resumen del estudio

programa comunitario de gestión ambiental asociado con un mejor control de los mosquitos que cuando se aplica el control estándar

Nivel 3 de DynaMed

Ensayo cuasi-aleatorizado: [Trans R Soc Trop Med Hyg 2015 Feb;109\(2\):99](#) | [Full Text](#)

Detalles

- descripción de estrategia integral para el control de los mosquitos en grandes recipientes de almacenamiento de agua en Vietnam ([Lancet 2005 Feb 12;365\(9459\):613EBSCOhost Full Text](#)); editorial en [Lancet 2005 Feb 12-18;365\(9459\):551EBSCOhost Full Text](#)

- control químico
 - la OMS sugiere que el control químico sólo se aplique cuando los controles ambientales sean muy costosos o difíciles de implementar
 - se pueden usar larvicidas para tratar los recipientes de agua no potable
 - el rociado espacial de adulticidas sólo debe utilizarse para eliminar o evitar una epidemia
 - debido a que todos los pesticidas tienen algún grado de toxicidad, se deben aplicar las medidas de seguridad correspondientes
 - 6 aplicaciones de insecticida de alta eficacia para el control de vectores adultos reportadas como costeables para la prevención del dengue en ambientes urbanos ([Lancet 2011 May 14;377\(9778\):1673](#)); se puede encontrar un editorial en [Lancet 2011 May 14;377\(9778\):1630](#).
 - revisión sistemática de 27 estudios que evaluaban el larvicida organofosforado Temefos para el control vectorial del dengue en [PLoS Negl Trop Dis 2015 Sep;9\(9\):e0004006EBSCOhost Full Text full-text](#)
- introducción de mosquitos transgénicos
 - enfoque relativamente nuevo para combatir las enfermedades transmitidas por mosquitos
 - consiste en manipular genéticamente a los mosquitos vectores y su capacidad de infectarse y transmitir el dengue
 - existen varios procedimientos para introducir genes transgénicos en los mosquitos
 - uso de genes específicos del sexo que provocan esterilidad en los mosquitos machos
 - producción de mosquitos incapaces de transmitir patógenos mediante la introducción de genes extraños usando el virus Sindbis
 - transfección de mosquitos con Wolbachia, una bacteria intracelular que suprime la replicación arboviral y puede transmitirse verticalmente y establecerse en las poblaciones de mosquitos
 - estrategias mediante las cuales se introducen mosquitos machos genéticamente modificados con genes dominantes letales capaces de eliminar las poblaciones de mosquitos, pero requieren una producción continua de mosquitos transgénicos
 - sigue habiendo dudas sobre la sostenibilidad de esta intervención, debido a la migración de mosquitos no modificados de áreas vecinas
 - se ha observado que la capacidad de los mosquitos machos transgénicos para aparearse es menor que la de los mosquitos machos silvestres

- la liberación de mosquitos transinfectados con bacteria Wolbachia transmitida verticalmente puede ser un método prometedor para controlar la transmisión del dengue mediante la reducción de la densidad de las poblaciones de mosquitos y la capacidad de los mosquitos para transmitir el dengue
 - Wolbachia es una bacteria intracelular endosimbiótica presente naturalmente en alrededor del 60% de las especies de insectos (incluidas algunas especies de mosquitos)
 - se transmite verticalmente y altera el fenotipo reproductivo para dar una ventaja reproductiva a las bacterias (y por lo tanto a los insectos infectados)
 - la expresión del fenotipo reproductivo depende de las especies de insectos; la cepa de Wolbachia puede provocar
 - incompatibilidad citoplasmática (la más frecuente)
 - partenogénesis
 - muerte de los machos
 - feminización
 - la incompatibilidad citoplasmática produce huevos inviables cuando una hembra no infectada se aparea con un macho infectado, pero produce huevos viables positivos para Wolbachia cuando una hembra infectada se aparea con cualquier macho (infectado o no)
 - la dinámica de la invasión de Wolbachia en determinada población hospedera depende de la fortaleza de los individuos infectados
 - la infección por Wolbachia reduce el tiempo de vida de los mosquitos, por lo que se requieren mayores tasas de introducción de mosquitos infectados
 - si no se logra la transmisión materna en cada apareamiento, la velocidad de invasión se reduce considerablemente
 - aunque la infección con Wolbachia se puede establecer localmente, no garantiza la diseminación espacial más allá del entorno local
- Referencias - [Trends Parasitol 2018 Feb;34\(2\):102](#), [Mem Inst Oswaldo Cruz 2007 Jun;102\(4\):425](#)
- protección individual
 - usar ropas que minimicen la exposición de la piel durante el día
 - aplicar repelente contra mosquitos sobre la piel expuesta; los repelentes deben contener N, N-dietil-3-metilbenzamida (DEET), 3-(N-acetil-N-butil) éster etílico del ácido aminopropiónico (IR3535), o ácido 1-piperidincarboxílico, 2-(2-hydroxietil)-1-metilpropilester (Picaridin)
 - utilizar mosquiteros impregnados con insecticida para dormir durante el día

- protección de la vivienda
 - colocar mallas protectoras en las puertas y ventanas
 - si hay mosquitos dentro de la vivienda, valorar el uso de insecticidas, espirales para mosquitos o vaporizadores con insecticida
 - usar aire acondicionado

Resumen del estudio

mallas tratadas con insecticida en las ventanas y puertas, solamente o en combinación con tratamiento larvicida de criaderos de *A. aegypti* asociado con un mejor control vectorial

Nivel 3 de DynaMed

Ensayo cuasi-aleatorizado: [Trans R Soc Trop Med Hyg 2015 Feb;109\(2\):106 | Full Text](#)

Detalles

- cortinas tratadas con insecticida asociadas con una reducción de la carga de mosquitos en 2 217 viviendas participantes en un ensayo aleatorizado por conglomerados realizado en México y Venezuela ([BMJ 2006 May 27;332\(7552\):1247 full-text](#))
- ver también [Protección contra los mosquitos](#)

Pesquisaje

- no aplicable

Directrices y recursos

Directrices

Directrices internacionales

- las directrices de la Organización Mundial de la Salud (OMS) 2009 sobre diagnóstico, tratamiento, prevención y control del dengue se pueden encontrar en [WHO 2009 PDF](#)
- recomendaciones de la OMS sobre el uso de la vacuna contra el dengue en [WHO 2018 Sep PDF](#) (en inglés y francés)
- guía de la Organización Panamericana de la Salud / Organización Mundial de la Salud (OPS / OMS) sobre el dengue y el cuidado de los pacientes en la región de las Américas en [PAHO/WHO 2016 PDF](#)
- informe de las Juntas para la Prevención del Dengue de Asia-Pacífico y las Américas sobre buenas prácticas en la vigilancia del dengue en [PLoS Negl Trop Dis 2010 Nov 16;4\(11\):e890EBSCOhost Full Textfull-text](#)

Directrices de los Estados Unidos

- guía de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) sobre pruebas de diagnóstico de los virus del dengue y el Zika en pacientes con

enfermedades clínicamente compatibles y riesgo de infección con ambos virus en [MMWR Recomm Rep 2019 Jun 14;68\(1\):1](#)

Directrices asiáticas

- guía de la Sociedad de Enfermedades Infecciosas / Sociedad de Medicina Tropical y Parasitología de la Asociación Médica China / Sociedad de Medicina de Emergencia / Asociación de Medicina China sobre el diagnóstico y tratamiento del dengue en China en [Zhonghua Nei Ke Za Zhi 2018 Sep 1;57\(9\):642](#) (en chino)
- guía de práctica clínica del Ministerio de Salud de Malasia para el manejo de la infección con dengue en adultos en [Ministry of Health Malaysia 2015](#)
- directrices de la Sociedad India de Medicina de Cuidados Críticos (ISCCM) sobre infecciones tropicales en [Indian J Crit Care Med 2014 Feb;18\(2\):62 full-text](#)

Directrices de América Central y del Sur

- directrices del Ministerio de Salud de Brasil sobre el diagnóstico y manejo clínico del dengue en adultos y niños en [2016 PDF](#) (en portugués)

Directrices de Australia y Nueva Zelanda

- directrices nacionales sobre el dengue publicadas por la Red de Enfermedades Transmisibles Australia (CDNA) para instituciones de salud pública en [CDNA 2015 Jul 31](#)

Revisiones

- revisiones en
 - [Lancet 2019 Jan 26;393\(10169\):350](#)
 - [Lancet 2017 Oct 28;390\(10106\):1941](#)
 - [BMJ 2015 Sep 15;351:h4661](#)
 - [Lancet 2015 Jan 31;385\(9966\):453](#)
 - [N Engl J Med 2012 Apr 12;366\(15\):1423](#)
 - [Nat Rev Microbiol 2010 Dec;8\(12 Suppl\):S7](#)
- revisión sobre la propagación mundial de los tipos de virus del dengue en [Trends Microbiol 2014 Mar;22\(3\):138 full-text](#)
- revisión sobre el dengue y el dengue hemorrágico como amenazas a la salud pública en los Estados Unidos en [JAMA 2008 Jan 9;299\(2\):214EBSCOhost Full Text](#)
- patogénesis
 - revisiones en
 - [Curr Opin Infect Dis 2013 Jun;26\(3\):284](#)
 - [Vaccine 2011 Sep 23;29\(42\):7221](#)

- [Clin Microbiol Rev 2009 Oct;22\(4\):564](#)
- revisión sobre el virus del dengue y la respuesta inmunológica innata de los hospederos en [Emerg Microbes Infect 2018 Oct 10;7\(1\):167full-text](#)
- revisión sobre los períodos de incubación de las infecciones virales transmitidas por mosquitos en [Am J Trop Med Hyg 2014 May;90\(5\):882EBSCOhost Full Textfull-text](#)
- revisión sobre controversias en la patogénesis del dengue en [Paediatr Int Child Health 2012 May;32 Suppl 1:5EBSCOhost Full Textfull-text](#)
- revisión sobre patogénesis de las infecciones hemorrágicas virales en [Annu Rev Pathol 2013 Jan 24;8:411](#)
- diagnóstico
 - revisión sobre el diagnóstico clínico y de laboratorio de la infección por el virus del dengue en [J Infect Dis 2017 Mar 1;215\(suppl_2\):S89](#)
 - revisión sobre diagnóstico de la fiebre hemorrágica viral en [Clin Infect Dis 2016 Jan 15;62\(2\):214](#)
- prevención y control de vectores
 - revisión sobre la controversia acerca de los riesgos de la vacuna contra el dengue en [Science 2019 Sep 6;365\(6457\):961](#)
 - revisión sobre la prevención y posibles opciones de tratamiento de la infección con dengue en [J Pharm Pharm Sci 2019;22\(1\):440](#)
 - revisión sobre prevención y control del dengue en [Lancet Infect Dis 2017 Mar;17\(3\):e79](#)
 - revisión sobre anticuerpos neutralizantes después de la infección secundaria con dengue en [J Virol 2015 Jul;89\(14\):7348](#)
 - revisión bibliográfica sobre los programas de control de vectores del dengue en [Trans R Soc Trop Med Hyg 2010 Jun;104\(6\):379](#)
- viajes
 - revisión sobre riesgo de dengue para viajeros y vacunación contra el dengue en [Curr Infect Dis Rep 2018 Oct 29;20\(12\):50 PDF](#)
 - revisión sobre dengue y viajes internacionales en [J Travel Med 2013 Nov;20\(6\):384](#)
- embarazo
 - revisión sistemática sobre dengue materno y resultados del embarazo en [Obstet Gynecol Surv 2010 Feb;65\(2\):107](#)
 - informe de caso sobre miocarditis por dengue en el embarazo en [Lancet 2015 Mar 28;385\(9974\):1260](#)

Búsqueda en MEDLINE

- para buscar en MEDLINE información sobre (el dengue) mediante búsqueda localizada (Consultas clínicas –Clinical Queries–), hacer clic en [therapy](#), [diagnosis](#) o [prognosis](#) (terapia, diagnóstico o pronóstico)

Información a los pacientes

- folleto de la [Biblioteca de Salud de EBSCO](#) o en [español](#)
- folletos de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades ([CDC](#)) sobre
 - virus del dengue ([Dengue Virus PDF](#))
 - cuidado de los pacientes con dengue en el hogar ([Homecare for Dengue Patients PDF](#)) o en español ([Spanish PDF](#))
 - prevención del dengue durante el embarazo ([Preventing Dengue During Pregnancy PDF](#)) o en español ([Spanish PDF](#))
 - cómo proteger a su bebé del dengue ([Protecting Your Infant from Dengue PDF](#)) o en español ([Spanish PDF](#))
- folleto del Departamento de Salud del Gobierno Australiano ([Australian Government Department of Health PDF](#))
- folleto del Departamento de Salud del Estado de Nueva York ([New York State Department of Health](#))

Códigos CIE

Códigos CIE-10

- A90 dengue [dengue clásico]
- A91 dengue hemorrágico
- Z11.5 exámenes especiales para el pesquisaje de otras enfermedades virales

Referencias

Referencias generales utilizadas

1. Wilder-Smith A, Ooi EE, Horstick O, Wills B. Dengue. [Lancet. 2019 Jan 26;393\(10169\):350-363](#)
2. World Health Organization (WHO) and the Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases (TDR). [Dengue guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control 2009 PDF](#)
3. Guzman MG, Harris E. Dengue. [Lancet. 2015 Jan 31;385\(9966\):453-65](#)
4. Paessler S, Walker DH. Pathogenesis of the viral hemorrhagic fevers. [Annu Rev Pathol. 2013 Jan 24;8:411-40](#)

Resumen del sistema de clasificación de las recomendaciones de DynaMed

- El Equipo de DynaMed monitorea sistemáticamente las evidencias médicas con vistas a ofrecer una síntesis de las más relevantes entre las válidas como apoyo

al proceso de tomas de decisiones clínicas (ver [Metodología de 7 pasos basada en evidencias -7-Step Evidence-Based Methodology-](#))

- Las recomendaciones que aparecen resumidas en un tema de DynaMed hacen referencia al sistema de clasificación utilizado en la directriz original o las directrices originales, lo que permite a los usuarios constatar rápidamente hasta qué punto las directrices concuerdan o difieren entre sí y con respecto a las evidencias actuales.
- En los contenidos de DynaMed, resumimos evidencias actuales, directrices aportadas por autoridades prominentes y experiencias clínicas con el propósito de ofrecer recomendaciones que apoyen el proceso de toma de decisiones médicas descrito en la sección de [Generalidades y recomendaciones \(Overview & Recommendations section\)](#).
- Usamos el sistema [Clasificación de la evaluación, el desarrollo y la valoración de las recomendaciones \(GRADE\) \(Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation \(GRADE\)\)](#) para clasificar las recomendaciones contenidas en los resúmenes como Fuertes o Débiles.
 - **Recomendaciones fuertes** son aquellas a las que, a partir de las evidencias disponibles, los médicos (sin conflictos de intereses) mayoritariamente otorgan un alto grado de confianza en que las consecuencias deseables (beneficios de salud, reducción de los costos y las cargas) superan las consecuencias indeseables (daños, costos, cargas).
 - **Recomendaciones débiles** son aquellas en que, a partir de las evidencias disponibles, los médicos consideran que existe un equilibrio entre las consecuencias deseables y las indeseables o una incertidumbre apreciable en cuanto a la magnitud de las consecuencias esperadas (beneficios y daños). Las recomendaciones se clasifican como débiles cuando los médicos no concuerdan en sus juicios sobre beneficios y daños relativos, o tienen una confianza limitada en sus juicios. También se clasifican como débiles cuando el rango de valores y preferencias de los pacientes sugiere que es probable que los pacientes informados hagan elecciones diferentes.
- Las recomendaciones resumidas de DynaMed (en la sección de [Generalidades y recomendaciones -Overview & Recommendations section-](#)) se clasifican siguiendo una metodología sistemática:
 - Inicialmente, se elabora un borrador de las recomendaciones por parte de editores clínicos (entre ellos ≥ 1 con experiencia metodológica y ≥ 1 con experiencia en el manejo de los contenidos) conocedores de las mejores evidencias actuales sobre beneficios y daños, así como de las recomendaciones contenidas en las directrices.
 - Las recomendaciones se redactan de modo que expresen su fortaleza. En las **recomendaciones fuertes** se usan frases que indican "deber" o bien la expectativa de que la mayoría de los pacientes realice la acción

recomendada. En las **recomendaciones débiles** se usan frases que "proponen" o "sugieren valorar".

- Las recomendaciones se identifican explícitamente como **fuertes** o **débiles** cuando un equipo calificado ha deliberado y concordado en hacer esa recomendación. Esa deliberación puede ocurrir durante la elaboración de las directrices. Cuando la deliberación ocurre en grupos pertenecientes al Equipo de DynaMed:
 - las interrogantes clínicas se formulan usando el marco PICR (población, intervención, comparación, resultado) para todos los resultados de interés específicamente relacionados con la recomendación que se elaborará.
 - Se realizarán búsquedas sistemáticas sobre cualquier tema clínico que lo requiera si las mismas no se realizaron anteriormente durante la elaboración de contenidos de DynaMed.
 - Las evidencias se resumirán con vistas a su revisión por el panel de recomendaciones, incluyendo para cada resultado la importancia relativa del mismo, los efectos estimados al cotejar la intervención con la comparación, el tamaño de la muestra y la clasificación general de la calidad del cuerpo de evidencias.
 - Los miembros del panel de recomendaciones serán seleccionados de modo que el mismo incluya al menos 3 miembros que juntos tengan suficiente experiencia clínica sobre el tema o temas relacionados con la recomendación, experiencia metodológica sobre las evidencias que se analizan y experiencia en la elaboración de directrices.
 - Todos los miembros del panel de recomendaciones deben declarar cualquier conflicto de intereses (profesionales, intelectuales o financieros) y no serán incluidos en un panel dado si existe un conflicto significativo con respecto a la recomendación que se analiza.
 - Los miembros del panel harán **Recomendaciones fuertes** si y sólo si comparten mayoritariamente un alto grado de confianza en que probablemente las consecuencias deseables superan las consecuencias indeseables en la mayoría de los valores y preferencias esperados de los pacientes. Los miembros del panel harán **Recomendaciones débiles** si existe una confianza limitada (o una valoración no unánime u opiniones discordantes) en que las consecuencias deseables superan las consecuencias indeseables en la mayoría de los valores y preferencias esperados de los pacientes. No se hará ninguna recomendación si la confianza en una recomendación es insuficiente.

- Todos los pasos del proceso (incluidos los resúmenes de evidencias compartidos con el panel y la selección de los miembros del mismo) serán transparentes y accesibles.
- Las recomendaciones son verificadas por ≥ 1 editor con experiencia metodológica que no haya participado en la elaboración del borrador o la recomendación, con confirmación explícita de que las recomendaciones fuertes cuentan con el apoyo requerido.
- Las recomendaciones se publican sólo después de alcanzarse un consenso entre todos los editores sobre su redacción y fortaleza.
- Si no se alcanza un consenso, la recomendación puede publicarse con la aclaración de que existe un "comentario de desacuerdo", el que será incluido en los detalles del tema.
- Si una recomendación es cuestionada por un profesional calificado durante el arbitraje o después de su publicación, o se solicita su reevaluación a partir de nueva información detectada durante la revisión sistemática de la literatura, la misma será sometida a una revisión interna adicional.