

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Dengue. Revisión bibliográfica

MSc. Dra. Gloria Catalina Bacallao Martínez¹
MSc. Dr. Osbel Quintana Morales²

RESUMEN

Se realiza una revisión bibliográfica sobre el dengue, considerado a nivel mundial la enfermedad viral transmitida por mosquitos de mayor importancia médica. Las nuevas clasificaciones clínicas son dengue y dengue grave, se manifiesta clínicamente como una infección subclínica, con una fiebre indiferenciada -la llamada fiebre del dengue- y, en un pequeño número de individuos, la fiebre hemorrágica del dengue y el síndrome de choque por dengue; varios factores se relacionan con la patogénesis de la enfermedad: la virulencia y la transmisibilidad del virus, la respuesta inmune del huésped con su condición inmunológica y las características genéticas. El diagnóstico es por criterios clínicos, epidemiológicos y serológicos; el tratamiento es de sostén, con una restitución temprana y adecuada de los líquidos.

DeCS:
DENGUE

SUMMARY

A literature review on dengue was conducted. From a medical point of view, it is considered the most important viral disease transmitted by mosquitoes worldwide. The new clinical classifications are dengue and severe dengue. It is clinically manifested as a subclinical infection, with undifferentiated fever (the so-called dengue fever), and in a small number of individuals the dengue hemorrhagic fever/dengue shock syndrome. Several factors are related to the pathogenesis of the disease: virulence and transmissibility of the virus, the host immune response with his immune status and genetic characteristics. The diagnosis is based on clinical, epidemiological and serological criteria. Treatment is supportive, with early and adequate restitution of fluids.

MeSH:
DENGUE

Historia

El origen del término dengue viene de la frase de la lengua swahili "Kadinga pepo", que describe esa enfermedad como provocada por un

fantasma;¹ la palabra swahili "dinga", del castellano "dengue", trata de describir las molestias del paciente por las artralgias.

El primer informe de dengue aparece en una enciclopedia médica china de la Dinastía Jin (265-420) en la que se asocia el vuelo de insectos con "agua venenosa"; Benjamín Rush describe el dengue como "fiebre rompeshuesos" en 1778.^{1,2} Según una relación histórica incluida en el sitio de la Organización Panamericana de la Salud sobre la presencia del dengue en las Américas esta enfermedad podría haberse manifestado, por primera vez, en 1635, en Martinica y Guadalupe;³ las primeras epidemias se produjeron casi simultáneamente en Asia, África y América del Norte, en 1781.^{1,2} La enfermedad fue identificada y nombrada como tal en 1779.^{2,4}

Otra denominación de dengue, no relacionada con la Medicina y de principios de los años 60 del siglo XX, pertenece al famoso músico y compositor cubano Dámaso Pérez Prado, uno de los padres del mambo, que creó un ritmo que sigue esa línea, con raíces de la guaracha-son y elementos de la música de los pueblos del Congo y Angola, al que identificó como "dengue";⁵ el baile lo realizaban como una tembladera. En la santería cubana existe el vocablo dengué, bebida elaborada a base de maíz seco, azúcar y unas gotas de miel de abejas que se ofrece a las deidades antes de dar inicio al rito; a este brebaje se le llama también ñanguerí.^{5,6}

En un inicio se pensó que el origen del virus del dengue era África y que con el comercio de esclavos se había expandido por el mundo.^{7,8}

El *Aedes aegypti*, de origen africano, vivía en un ambiente peridoméstico, en aguas estancadas en las aldeas africanas; hoy es una especie del nuevo mundo, es el principal vector de los virus del dengue⁹ que se adaptó a los humanos. La trata de esclavos que tuvo lugar durante los siglos XVII, XVIII y XIX contribuyó a la diseminación del mosquito en todo el mundo, fundamentalmente en las Américas, donde se adaptó al ambiente urbano;⁷ el virus del dengue, así transportado, tanto en los esclavos como en su vector, se asentó del otro lado del Atlántico. Durante los siglos XVIII y XIX fueron informadas pandemias de dengue en períodos de 20 a 30 años, principalmente en el Caribe y en el sur de los Estados Unidos; durante la primera mitad del siglo XX las epidemias se produjeron en intervalos más cortos y, a partir de los años 60, el dengue sustituyó a la fiebre amarilla como problema de salud en la región.^{9,10}

Definición

El dengue es una enfermedad viral que, a nivel mundial, está considerada como la de mayor importancia médica;^{11,12} es transmitida por mosquitos del género *Aedes* (el *Aedes aegypti* o el *Aedes Albopictus*) que se crían en el agua acumulada en recipientes y objetos en desuso; es causado por cuatro serotipos del virus del dengue (DEN-1, DEN-2, DEN-3 o DEN-4) estrechamente relacionados con los serotipos del género *Flavivirus*, de la familia *Flaviviridae*.^{2,7,11}

Agente etiológico

El complejo dengue lo constituyen cuatro serotipos virales serológicamente diferentes (1, 2, 3 y 4) que comparten analogías estructurales y patogénicas con una homología de secuencia de aproximadamente 70% que es mayor entre los serotipos 1-3 y 2-4. Hay diferencias en el origen evolutivo de los cuatro serotipos y cualquiera de ellos puede producir las formas más graves de la enfermedad, aunque se ha descrito que los serotipos 2 y 3 se asocian a la mayor cantidad de casos graves y fallecidos.^{11,12}

El genoma viral codifica tres proteínas estructurales: la capsida (C), que rodea y protege al ácido nucleico, la proteína de membrana (M) y la envoltura (E). La glicoproteína E es la principal en relación con la biología del virus y la inmunidad humoral. Ella media la fusión de membrana, induce la formación de anticuerpos neutralizantes, inhibidores de la hemaglutinación y anticuerpos inmunoamplificadores; además, en ella se localiza el receptor viral. La utilización de anticuerpos monoclonales ha permitido identificar tres dominios antigénicos en la proteína E que correlacionan adecuadamente con los tres dominios definidos en su estructura molecular (dominios I, II y III). La proteína prM (precursor de la proteína M) protege a la proteína E del pH ácido del medio durante la maduración viral que evita su cambio conformacional irreversible.¹²

El genoma viral codifica siete proteínas no estructurales 5'-C-prM-E-NS1-NS2A-NS2B-NS3-NS4A-NS4B-NS5-3'; la proteína NS1 participa en la maduración viral, la proteína NS3 tiene función helicasa y proteasa y en la NS5 radica la función polimerasa del virus.¹²

Estudios actuales sugieren que el virus del dengue se originó de un virus de primate no humano hace casi 1 000 años en el continente africano o asiático y que la transmisión al hombre ocurrió en un período entre 320 a 125 años. Los cuatro serotipos pudieran haber surgido a partir de poblaciones de primates separadas desde el punto de vista geográfico o ecológico, lo que permitió la evolución independiente de los serotipos.¹² Se estima que la diversidad genética del virus dengue debe haber ocurrido casi de manera simultánea para los cuatro virus durante el siglo pasado.¹²

La variación genética observada en cada serotipo lo integran en genotipos; el estudio del gen que codifica la proteína E ha sido el más utilizado para la clasificación. Las cepas de DEN 2 y de DEN 3 de origen asiático se han asociado al desarrollo de epidemias de fiebre hemorrágica del dengue y del síndrome de choque dengue (FHD/SCD). Por otra parte, los llamados genotipos americanos de estos dos tipos virales no se han relacionado hasta el momento con la forma severa de la enfermedad.^{12,13}

Los estudios realizados por Leitmeyer y otros han demostrado la presencia de determinantes de virulencia localizados en la proteína E y en el extremo 3' no codificante.^{12,14}

Las cepas que contienen estos cambios tiene mayor capacidad de replicación en monocitos, en cultivos de células endoteliales y en mosquitos *Aedes aegypti*, lo que sugiere una mayor virulencia.^{12,15}

Estudios actuales han demostrado que la presencia de varias poblaciones virales en un mismo huésped (quasispecies), la recombinación entre cepas de un mismo serotipo y la diversidad genética de los virus del dengue pueden tener implicaciones en la emergencia de estos agentes por la producción de cepas productoras de mayores viremia, severidad clínica y capacidad de transmisión. También pudiera asociarse a la aparición de virus de antigenicidad alterada o a cambios de tropismo;^{12,16} situación clínica que los autores observaron en la presentación del dengue en el Hospital Provincial Universitario "Arnaldo Milián Castro", con diferencias en la severidad de la infección entre los pacientes.

Fisiopatología

Existen varias teorías para explicar la fisiopatología del dengue:

1-Inmunopotenciación mediada por anticuerpos

Esta teoría se refiere a que una infección subsecuente en personas preinmunizadas con un serotipo heterólogo podría, por medio de los anticuerpos preexistentes, exacerbar, en lugar de mitigar, la enfermedad; a este fenómeno se le denomina inmunopotenciación mediada por anticuerpos (ADE, antibody dependent enhancement, por sus siglas en inglés).^{17,18}

Cuando una persona presenta la infección por primera vez se producen anticuerpos neutralizantes contra esa infección, también se producen anticuerpos no neutralizantes que reaccionan contra serotipos heterólogos, y esto provoca que otra infección por un serotipo diferente aumente la entrada del virus mediante receptores Fc- γ en los monocitos y los macrófagos, por lo que se infestan mayor cantidad de células y aumenta la replicación del virus en las células con liberación de mediadores que incrementan la permeabilidad vascular.^{18,19}

2-Hipótesis alterna o complementaria

Plantea que la entrada viral a la célula blanco por medio de los receptores Fc- γ inhibe la respuesta inmune antiviral mediante la producción de IL-6 e IL-10 y la inhibición transcripcional de la producción de IL-12, TNF- α e IFN- γ y, como consecuencia, se crea un ambiente ideal que fomenta la replicación viral.¹⁸

Estas teorías sentaron las bases para plantear que la fiebre hemorrágica del dengue complicado es más común en las infecciones secundarias que en las primarias. Durante la infección por dengue hay una respuesta aberrante de linfocitos T, lo que explica el daño tisular con citólisis y la inflamación que ocurren en estos pacientes producidas por un elevado número de células T.

Cuando ocurre una segunda infección (por un serotipo heterólogo) durante la fase aguda, se activan clones CD8+ hiperreactivos que pueden producir una elevada concentración de citoquinas pro y anti-inflamatorias, como IFN- γ , TNF- α e IL-13 y niveles bajos de IL-10 con una activación

prolongada de células T CD8+ y producción alta en los niveles de TNF- α , IL-6 y otros factores solubles que afectan la permeabilidad vascular.¹⁹

Las células T pierden su capacidad citolítica ante la presencia del virus, lo que explica el retraso en la eliminación del mismo^{18,19} y podría explicar las manifestaciones clínicas que durante 12 días los autores observaron en casos hospitalizados durante 2012 en la Provincia de Villa Clara; también durante una infección heteróloga por el virus del dengue es posible que solo se active una pequeña subpoblación de células T que serocruzan lo que, unido a la individualidad del ser humano con su repertorio de receptores de células T específico, podría explicar la gran variabilidad en la presentación de la enfermedad posterior a una infección secundaria.^{18,20}

Los pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida y dengue que se estudiaron no se complicaron a pesar de tener niveles de CD4 por debajo de 150. Durante la infección por dengue la carga viral está disminuida porque una proteína no estructural del virus del dengue reduce la expresión de CD4 en la superficie de las células T e inhibe la infección y la replicación del virus de la inmunodeficiencia humana.²⁰⁻²²

El primer foco de infección en el hospedero, después de la picadura por el mosquito infectado, es la piel. Desde allí, la infección se disemina a los nódulos linfáticos regionales, dando lugar a la viremia primaria.^{12,18}

Respecto al tropismo del dengue hay estudios in vitro y en autopsias que sugieren tres sistemas en el rol fundamental en la patogenia del dengue que son el sistema inmune, el hígado y las células epiteliales.¹⁸

a) Sistema inmune: la infección por virus del dengue ocurre por la picadura de un mosquito a través de la epidermis y la dermis, se infectan las células inmaduras de Langerhans (células dendríticas epidermales) y los queratinocitos.¹⁸ Las células infectadas migran del sitio de la infección hacia los nódulos linfáticos, se reclutan los macrófagos y los monolitos, que se convierten en células blancas de la infección, y el virus se disemina a través del sistema linfático. Como resultado de esta primera viremia se obtiene una población de células de linaje mononuclear como monocitos, células dendríticas (CD) mieloides y macrófagos de hígado y bazo infectados.^{18,23} Cuando ocurre una segunda infección por serotipos heterólogos hay una concentración alta de complejos del nuevo virus con inmunoglobulina G (IgG) y se forman inmunocomplejos que fagocitan las células mononucleares. La mayoría de estas células muere por apoptosis,²⁴ mientras que las CD cercanas son estimuladas y producen la mayoría de los mediadores relacionados con los procesos de respuesta inflamatoria del hospedero.^{18,24} La cantidad de células infectadas, así como el nivel de viremia, podrían ser determinantes en la relación de citoquinas proinflamatorias y antiinflamatorias, así como del nivel de quimoquinas y otros mediadores.²⁴

b) Hígado: durante la infección por dengue se han detectado en el hígado necrosis, esteatosis y cuerpos de Councilman (probablemente células apoptóticas), y aunque el virus del dengue se ha encontrado en el interior de los hepatocitos no hay inflamación del hígado, por lo que la necrosis y

la apoptosis observadas son debidas al virus y no a mediadores inflamatorios;¹⁸ como manifestación clínica que predominó en los pacientes atendidos estuvo la hepatomegalia, con epigastralgia y discreta elevación de las enzimas hepáticas, lo que se explica por la presencia del virus en la célula hepática.

c) Células endoteliales: el tropismo del dengue en las células endoteliales (CE) es controversial,¹⁸ las CE no tienen receptores Fc- γ , por lo que no hay complejos inmunes y la presencia del virus en estas células solo se podría explicar por pinocitosis.¹⁸ In vitro se ha demostrado la replicación de los cuatro serotipos del virus del dengue en CE; la consecuencia de esta infección suele producir daño funcional más que morfológico. En la infección por el virus dengue se observó una pérdida de continuidad en la localización de la proteína de uniones estrechas llamada ocludina, lo que coincide con el aumento de la permeabilidad de diversas moléculas de tamaños variables. Asimismo, un modulador significativo de la permeabilidad endotelial es la interacción del citoesqueleto de actina y los componentes de las uniones estrechas. En la infección por dengue se observa una desorganización y una fragmentación de las fibras de actina, con aumento de la permeabilidad vascular. Se presenta apoptosis selectiva de las células endoteliales de la microvasculatura en tejidos pulmonares y abdominales, especialmente en casos fatales,^{24,25} lo que explicaría el intenso derrame vascular observado en la pleura y en las cavidades peritoneales. También es interesante destacar que la proteína no estructural 1 (NS1) del virus del dengue se une de manera preferencial a células endoteliales de pulmón e hígado.^{18,24} La unión del NS1 con su anticuerpo específico podría contribuir al derrame selectivo en el pulmón.²⁵ Los casos complicados para los autores de este trabajo presentaban un derrame seroso en el pulmón y ascitis con hepatomegalia, incluso con plaquetas normales en algunos casos, lo que se explica por las alteraciones en el funcionamiento del endotelio capilar por posible apoptosis.

Durante la infección por virus del dengue se activa el sistema de complemento -inicialmente durante la fase de caída de la fiebre, que aumenta la permeabilidad vascular-, hay aumento de C3a y de C5a y la activación del complemento produce el complejo C5b-C9, que dispara reacciones celulares y estimula la producción de citoquinas proinflamatorias asociadas al desarrollo de las formas graves del dengue.¹⁸

En Cuba una observación realizada en las epidemias de 1981-1999 dio lugar a una nueva hipótesis relacionada a la aparición de mutantes de escape de la neutralización cuando los virus del dengue se transmiten en una población en la que está presente un elevado número de individuos inmunes el paso del virus; a través de estos individuos se pudiera permitir la selección de algunos virus que escapan a la actividad neutralizante de los anticuerpos heterólogos. Esta nueva progenie viral, cuando es inoculada en una persona inmune a un serotipo, pudiera interactuar más

favorablemente con los anticuerpos amplificadores de la infección viral y, consecuentemente, producir la forma grave de la enfermedad.²⁶

Formas clínicas y clasificación

La infección por dengue puede evolucionar de forma asintomática o sintomática; dentro de esta última la fiebre indiferenciada es observada con mayor frecuencia en los niños.¹²

A mediados de los años 70 la Organización Mundial de la Salud (OMS) propuso una clasificación de la gravedad de dengue con el fin de ayudar al diagnóstico, al abordaje de los pacientes y al monitoreo de la enfermedad.¹⁸ Se definieron entonces los conceptos: fiebre del dengue (FD) o dengue clásico, dengue hemorrágico (FHD) y síndrome de choque por dengue (SCD).

Esta definición fue muy cuestionada pues en la mayoría de los países donde hay casos de dengue y dengue hemorrágico los síntomas clínicos y los hallazgos de laboratorio no concuerdan con los definidos por la OMS en esa clasificación, por lo tanto, esta enfermedad se clasifica actualmente^{9,25-28} con niveles de gravedad: dengue con o sin presencia de señales de alarma y dengue grave^{18,26,27} (figura 1) sobre la base de datos clínicos y de laboratorio. Se debe tener presente que incluso pacientes con dengue sin señales de alarma pueden desarrollar cuadros graves. Esta clasificación en niveles de gravedad tiene un alto potencial para ayudar a los clínicos a tomar decisiones en cuanto a dónde y cuán intensamente debe ser observado y puesto en tratamiento un paciente y ha demostrado ser más efectiva que la clasificación de FD/FDH/SCD para un rápido reconocimiento de la enfermedad grave. Muchos de los casos complicados que fueron asistidos por los autores presentaban al inicio náuseas, con hipotensión, marcada astenia y sin evidencias de sangramientos ni signos clínicos de extravasación de plasma ni choque.²⁶⁻²⁹

En los últimos tiempos se informan las llamadas manifestaciones inusuales en el desarrollo del dengue, como el fallo hepático fulminante, la miocardiopatía y los trastornos neurológicos (encefalitis, encefalopatía y las convulsiones). Como causa de encefalopatía se describen las alteraciones hepáticas, la hipotensión, el edema cerebral y las hemorragias focales.¹² No se ha definido si las manifestaciones a nivel de dichos órganos sean debidas a la acción directa del virus en dichos tejidos o a una respuesta de hipersensibilidad de tipo autoinmune. Se ha descrito la afectación renal con insuficiencia renal aguda, así como la alteración selectiva de la función de reabsorción propia del túbulo renal distal, lo que contribuye al aumento del líquido extravascular.¹¹

La tendencia del dengue es a aumentar en el mundo debido a los cambios climáticos y al aumento de los viajes aéreos con casos importados en países donde el dengue no es endémico. Los oftalmólogos deben estar atentos a las manifestaciones oculares en el curso de la infección por dengue pues estas pueden provocar deterioro permanente de la visión.³⁰

Dengue con o sin signos de alerta		Dengue severo
Sin signos de alerta	Con signos de alerta	<ol style="list-style-type: none"> 1. Permeabilidad vascular severa 2. Hemorragia severa 3. Disfunción severa de órganos
Sospecha de Dengue	Signos de alerta	<ol style="list-style-type: none"> 1. Permeabilidad vascular severa que conlleva a: <ul style="list-style-type: none"> • Choque (SSD) • Acumulación de fluidos que causa fallo respiratorio 2. Hemorragia severa <ul style="list-style-type: none"> • Evaluada por el clínico. 3. Disfunción severa de órganos <ul style="list-style-type: none"> • Hígado: AST o ALT > 1000 • SNC: pérdida de consciencia • Disfunción cardíaca y de otros órganos
<p>Zonas endémicas de dengue con FIEBRE + dos de los siguientes criterios</p> <ul style="list-style-type: none"> • Náuseas, vómitos • Exantema • Dolores articulares • Prueba del torniquete positiva • Leucopenia <p>CONFIRMACIÓN DE LABORATORIO</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Dolor abdominal • Vómitos persistentes • Hemorragia de mucosas • Edema • Letargo o agitación • Hepatomegalia > 2 cm • LAB: aumento en HTO con disminución de plaquetas <p>REQUIERE OBSERVACIÓN E INTERVENCIÓN MÉDICA</p>	

Figura 1. Clasificación revisada de dengue por la gravedad del caso (adaptado de *Dengue: Guías para el diagnóstico, tratamiento, prevención y control*. Ginebra: OMS; 2009.)

Epidemiología

El dengue es considerada como la más importante arbovirosis a nivel mundial: se producen por año 50 millones de infecciones y más de 20 000 muertes en más de 100 países. Se calcula que más de dos mil millones de personas se encuentran en situación de riesgo y la enfermedad produce gran afectación social y económica; hoy se considera por la OMS como uno de los principales problemas de salud de la humanidad.^{11,12,17,25}

La situación epidemiológica del dengue a escala global, y particularmente en la región de las Américas, entraña grandes riesgos, particularmente para los países pobres donde las condiciones económicas, sociales, medioambientales y climáticas favorecen los sitios de cría del vector, con elevados niveles de densidad y de transmisión viral de producirse la entrada de alguno de los serotipos del virus.^{26,28} Si se considera lo antes mencionado se espera que en los próximos años se observará un incremento en la enfermedad con mayor gravedad del cuadro clínico, con desarrollo de cuadros atípicos por dengue y la aparición de cepas más virulentas por su asociación al desarrollo de cuadros severos, así como por su potencial de mayor capacidad de transmisión.²⁶

Cadena epidemiológica

En la cadena epidemiológica están el hospedero: hombre enfermo, el vector: hembra del mosquito *Aedes* (*A. aegypti* y *A. Albopictus*) y el

huésped susceptible: hombre sano. La enfermedad tiene un período de incubación que oscila entre dos y 14 días, con un promedio entre tres y ocho días.

Período de transmisibilidad: para transmitir la enfermedad es necesario que el mosquito haya picado a una persona con dengue en los primeros tres a cinco días de la enfermedad, etapa en la que el virus circula en la sangre.

La hembra del mosquito *Aedes aegypti* se infecta de por vida y es transmisor después de un período de siete a 10 días, tiempo en que el virus se desarrolla y se multiplica dentro de ella. Los mosquitos hembra pueden transmitir la enfermedad por el resto de su vida, que es un promedio de 65 días.

Por cada persona diagnosticada con dengue existen de 15-20 sin diagnosticar.

Diagnóstico

Para obtener un diagnóstico indiscutible de la infección por dengue se requiere la confirmación del laboratorio, ya sea por el aislamiento del virus o por la detección de anticuerpos específicos. Para el aislamiento del virus se debe obtener una muestra de suero tan pronto sea posible (dentro de los tres primeros días después de la fecha del comienzo de los síntomas) que permite determinar el serotipo infectante.

Para el diagnóstico serológico (IGM dengue) se requiere una muestra de suero en la etapa convaleciente obtenida al menos seis días después de la fecha de comienzo del primer síntoma. Estas muestras pueden ser analizadas en el laboratorio para detectar anticuerpos anti-dengue por la prueba ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay).

La positividad de la prueba suele extenderse alrededor de dos meses, por tanto solo expresa que el paciente ha tenido la infección, pero no necesariamente en este momento.

La detección de anticuerpos de tipo IgG se indica por orientación del laboratorio cuando la IgM es confirmada como positiva.

Recordar que la IGM tomada al sexto día tiene un 98% de positividad, 10% de falsos negativos y 1.7% de falsos positivos.

Clasificación operacional de los enfermos durante la epidemia^{11,28}

Grupo 0- fiebre indeterminada (caso sospechoso): no reúne los signos y síntomas del dengue, debe mantenerse vigilancia clínico-epidemiológica. En todos los casos evitar aspirina, esteroides, fármacos antiinflamatorios no esteroideos e inyecciones intramusculares.

Conducta: ingreso en el hogar o el hospital de acuerdo a la situación epidemiológica -la conducta a seguir con los pacientes será indicada por el Ministerio de Salud Pública (MINSAP) según la situación epidemiológica del territorio- con toma de muestra IgM al 6to día de comienzo de los síntomas. Enviar la muestra el mismo día que se toma a los laboratorios

del sistema ultramicroanalítico (SUMA) y conocer los resultados a las 24 horas siguientes.

Grupo 1- fiebre por dengue (caso probable): fiebre que se asocia a dos o más síntomas: cefalea, dolor retroocular o a los movimientos de los ojos, dolores osteomioarticulares, rash eritematoso, náuseas, vómitos y diarreas.

Conducta: ingreso en el hospital o en el hogar de acuerdo a la situación epidemiológica (la conducta a seguir con los pacientes será indicada por el médico, se realizará la prueba del lazo o torniquete: inflar el manguito de presión sanguínea hasta un punto intermedio entre la presión sistólica y la diastólica durante cinco minutos. Prueba positiva: 20 o más petequias por pulgada² -6.25cm²-).

Grupo 2- fiebre de dengue con sangrado: reúne los criterios del grupo 1 al que se añaden la presencia de algún tipo de sangramiento, las petequias y la prueba del lazo positiva (o ambas).

Conducta: hidratación oral y endovenosa, si es necesario; se recomiendan para ello dos formas:

2000-3000ml/m² de superficie corporal o calcular el volumen de rehidratación, el que es el doble del recomendado para el de mantenimiento, por lo que se utiliza la fórmula: 1500+20 (peso en kg-20) y se multiplica el resultado por dos.

Grupo 3- signos de alarma (presencia de uno o más): descenso brusco de la temperatura, dolor abdominal intenso o mantenido, vómitos reiterados, inquietud o somnolencia, diarreas (más frecuente en niños) postración excesiva, palidez exagerada, sudoración profusa y derrames serosos.

Conducta: hospitalización urgente en la Sala de Cuidados Intensivos Especiales de Dengue, informar como grave.

Hidratación endovesa (EV) urgente con soluciones cristaloides, comenzar a razón de 5-7ml/kg por hora por una o dos horas, luego reducir a 3-5ml/kg por hora por dos a cuatro horas; después 2-3ml/kg por hora por dos a cuatro horas; si el paciente mejora se pueden reducir aún más los líquidos. Si el enfermo no está estable hay que actuar de acuerdo con los niveles del hematocrito: si el hematocrito aumenta, debe considerarse la administración de líquidos en bolos o aumentar la administración de líquidos; si el hematocrito disminuye se considera la transfusión con sangre total fresca.

Suspender la hidratación a las 48 horas.

Grupo 4- síndrome de choque por dengue: con manifestaciones clínicas de hipoperfusión periférica, taquicardia, llene capilar lento, frialdad, etc.

Conducta: hospitalización urgente en la Sala de Cuidados Intensivos.

Iniciar con soluciones cristaloides o coloides en dosis de 20ml por kg/peso en infusión para 15 minutos. Si el paciente mejora al administrar la

infusión de cristaloides, 10ml/kg/hora durante una hora y luego continuar con cristaloides y reducir gradualmente la dosis: 5-7ml/kg/hora durante una a dos horas, luego 3-5ml/kg/hora durante dos a cuatro horas y después 2-3ml/kg/hora o menos; se puede mantener así hasta 24 a 48 horas.

Conclusiones

El dengue reemerge a nivel mundial porque la situación epidemiológica en la región de las Américas favorece la cría del vector y la transmisión viral. En el futuro se espera la aparición de cepas productoras de una mayor viremia por la diversidad genética del virus, con casos clínicos más complicados; se está ante una enfermedad que ofrece un reto a los médicos ya que tras la infección por virus del dengue hay un fenómeno inmunopatogénico complejo. En este contexto se necesita continuar con la vigilancia y los controles del riesgo medio-ambiental, que favorecen la cría de los vectores.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Arieta CA. El dengue. Monografías.com [Internet]. 2013 [citado 8 Ene 2013]: [aprox. 11 p.]. Disponible en: <http://www.monografias.com/trabajos66/el-dengue/el-dengue.shtml>
2. Dengue. Wikipedia, La Enciclopedia Libre [Internet]. Washington: Wikipedia Foundation; 2012 [citado 28 Nov 2012]:[aprox. 10 p.]. Disponible en: <http://es.wikipedia.org/wiki/Dengue>
3. Tierramérica. Medio Ambiente y Desarrollo: Dengue [Internet]. 2002 [citado 3 Dic 2011]: [aprox. 7 p.]. Disponible en: <http://www.tierramerica.net/2002/0721/conectate.shtml>
4. Cagliani M. Dengue, historia de una enfermedad que se expande. Noticias con historia [Internet]. 2009 [citado 3 Dic 2011]: [aprox. 4 p.]. Disponible en: <http://notihistorico.blogspot.com/2009/04/dengue-historia-de-una-enfermedad-que.html>
5. Álvarez D´Armas A. El dengue. El dengue y algo más. Historia de la medicina. Guàrico: UNERG; 2007. [citado 3 Dic 2011]: [aprox. 5 p.]. Disponible en: <http://historiadelamedicinaunerg.blogspot.com/2007/04/el-dengue.html>
6. Lugones Botell M, Ramírez Bermúdez M. Dengue. Rev Cubana Med Gen Integr [Internet]. 2012 Mar [citado 28 Nov 2012];28(1):123-26. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21252012000100015&lng=es
7. Gubler DJ. Dengue and dengue hemorrhagic fever. Clin Microbiol Rev. 1998 Jul;11(3):480-96.
8. Monath TP. Yellow fever and dengue- the interactions of virus, vector and host in the re-emergence of epidemic disease. Sem Virol. 1994;5:133-45.
9. Smith CEG. The history of dengue in tropical Asia and its probable relationship to the mosquito Aedes aegypti. J Trop Med Hyg. 1959;59:243-51.
10. American Health Organization. The History of Dengue and Dengue Hemorrhagic Fever (DHF) in the Region of the Americas, 1635-2001 Relación histórica [Internet]. 2012 [citado 1 Dic 2012]: [aprox. 1 p.]. Disponible en: http://www.paho.org/english/hcp/hct/vbd/dengue_history.htm

11. Zamora Ubieta F, Castro Peraza O, González Rubio D, Sosa Acosta A, Martínez Torres E. Guías Prácticas para la Asistencia Integral al Dengue. Ciudad de la Habana: MINSAP; 2006.
12. Guzmán María G, García G, Kourí G. Dengue y fiebre hemorrágica del dengue: un problema de salud mundial. Rev Cubana Med Trop [Internet]. 2008 Abr [citado 24 Nov 2012];60(1): [aprox. 3 p.]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0375-07602008000100001&lng=es
13. Murgue B. Severe dengue: questioning the paradigm. Microbes Infect. 2010;12:113-18.
14. Leitmeyer K, Vaughn D, Watts DM, Salas R, Villalobos de Chacon I, Dengue virus structural differences that correlate with patogénesis. J Virol. 1999 Jun;73(6):4738-47.
15. Cologna R, Armstrong PM, Rico-Hesse R. Selection for virulent dengue viruses occurs in humans and mosquitoes. J Virol. 2005;79:853-9.
16. Holmes EC, Twiddy SS. The origin, emergence and evolutionary genetics of dengue virus. Infect Genet Evol. 2003;3:19-28.
17. Guzmán MG, García G, Kourí G. El dengue y el dengue hemorrágico: prioridades de investigación. Rev Panam Salud Pública. 2006;19(3):204-13.
18. Corrales-Aguilar E, Hun-Opfer L. Nuevas perspectivas sobre la patogénesis del dengue. Acta Méd Costarric [Internet]. 2012 Jun [citado 24 Nov 2012];54(2):75-85. Disponible en: http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0001-60022012000200003&lng=es
19. Thomas L, Verlaeten O, Cabie A, Kaidomar S, Moravie V, Martial J, et al. Influence of the dengue serotype, previous dengue infection, and plasma viral load on clinical presentation and outcome during a dengue-2 and dengue-4 co-epidemic. Am J Trop Med Hyg. 2008;78:990-98.
20. Martina BE, Koraka P, Osterhaus AD. Dengue virus pathogenesis: an integrated view. Clin Microbiol Rev. 2009;22:564-81
21. McLinden JH, Stapleton JT, Chang Q, Xiang J. Expression of the dengue virus type 2 NS5 protein in a CD4(+) T cell line inhibits HIV replication. J Infect Dis. 2008;198:860-63.
22. Xiang J, McLinden JH, Rydze RA, Chang Q, Kaufman TM, Klinzman D, et al. Viruses within the Flaviviridae Decrease CD4 Expression and Inhibit HIV Replication in Human CD4(+) Cells. J Immunol. 2009;183:7860-69.
23. Durbin AP, Vargas MJ, Wanionek K, Hammond SN, Gordon A, Rocha C, et al. Phenotyping of peripheral blood mononuclear cells during acute dengue illness demonstrates infection and increased activation of monocytes in severe cases compared to classic dengue fever. Virology. 2008 Jul 5;376(2):429-35.
24. Limonta D, Capo V, Torres G, Pérez AB, Guzmán MG. Apoptosis in tissues from fatal dengue shock syndrome. J Clin Virol. 2007;40:50-4.
25. Simmons CP, Farrar JJ, Van Vinh Chau N, Bridget W. Dengue fever. N Engl J Med. 2012;366:1423-32.
26. Guzmán M, Álvarez A, Fuentes O, Kourí G. Enfermedades de la pobreza. El caso del dengue. Ann Acad Cienc Cuba [Internet]. 2012 Nov [citado 2 Dic 2012];2(1):10-22. Disponible en: <http://www.revistaccuba.cu/index.php/acc/article/view/109/91>
27. Gubler DJ. Epidemic dengue/dengue hemorrhagic fever as a public health, social and economic problem in the 21st century. Trends Microbiol. 2002;10:100 -3.

28. Organización Mundial de la Salud (OMS). Programa Especial para Investigación y Capacitación en Enfermedades Tropicales (TDR). Dengue: guías para el diagnóstico, tratamiento, prevención y control- 2009. Geneva, Switzerland: WHO Library Cataloguing-in-Publication Data; 2009.
29. Espina LM, Valero NJ, Hernández JM, Mosquera JA. Increased apoptosis and expression of tumor necrosis factor-alpha caused by infection of cultured human monocytes with dengue virus. *Am J Trop Med Hyg.* 2003;68:48-53.
30. Lim WK, Mathur R, Koh A, Yeoh R, Chee SP. Ocular manifestations of dengue fever. *Ophthalmology.* 2004 Nov;111(11):2057-64.

DE LOS AUTORES

1. Especialista de II Grado en Medicina Interna. Máster en Urgencias y Emergencias médicas. Profesora Auxiliar de la Universidad de Ciencias Médicas "Dr. Serafín Ruiz de Zárate Ruiz" de Villa Clara.
2. Especialista I Grado en Medicina Interna. Máster en Enfermedades Infecciosas. Profesor Instructor de la Universidad de Ciencias Médicas "Dr. Serafín Ruiz de Zárate Ruiz" de Villa Clara.