

Dengue en adultos: diagnóstico, tratamiento y abordaje de situaciones especiales

Dres. Victoria Frantchez*, Richard Fornelli*, Graciela Pérez Sartori†, Zaida Arteta†‡, Susana Cabrera§, Leonardo Sosa¶, Julio Medina**

Resumen

El virus dengue pertenece a la familia Flaviviridae, es transmitido entre humanos en general por mosquitos del género *Aedes*. Uruguay estuvo libre de la enfermedad de adquisición autóctona en los últimos 100 años. En febrero del año 2016 se produjo la confirmación de los primeros casos autóctonos en Montevideo y con ello evidencia de un brote local. El objetivo de este trabajo es revisar los aspectos prácticos del manejo clínico de los pacientes con dengue presuntivo o confirmado, contribuyendo así a la discusión del tema y a la formación del equipo de salud en nuestro país. Se revisan desde un punto de vista práctico los aspectos clínicos de presentación de la infección, clasificación, diagnóstico de laboratorio, manejo inicial, y situaciones especiales como embarazo y comorbilidades.

Palabras clave: DENGUE
DENGUE GRAVE

Introducción

El virus del dengue produce una infección que es transmitida a través de la picadura de los mosquitos del género *Aedes*, en la mayoría de los casos *Aedes aegypti*^(1,2).

Dicho virus pertenece a la familia *Flaviviridae* y se reconocen cuatro variantes que son los serotipos DEN 1, 2, 3 y 4. La infección por un serotipo confiere inmunidad permanente contra dicho serotipo y solo por unos meses contra el resto de los serotipos.

Afecta exclusivamente a humanos y cualquiera de ellos puede causar formas graves, aunque se ha descrito que los serotipos 2 y 3 tienen mayor relación con dichas formas^(3,4).

El mosquito *Aedes aegypti* puede picar en cualquier momento durante el día, aunque generalmente lo hace en las primeras horas y en las últimas horas de la tarde, y puede alimentarse en ambientes interiores durante la noche si hay luces encendidas. Adquiere el virus a través de la picadura a una persona que está cursando la enfermedad solo durante el período de viremia, que va desde un día antes de la aparición de la fiebre hasta 5 o 6 días posteriores al inicio de la misma promedialmente, pudiendo llegar hasta los 9-10 días excepcionalmente^(2,5,6).

Luego que el mosquito adquiere el virus de una persona virémica, entre los 7 y 14 días posteriores está en condiciones de transmitir la enfermedad, es el llamado período de incubación extrínseca que es variable en cuanto a duración, dependiendo de condiciones ambientales como temperatura y humedad, entre otras^(5,6).

No existe riesgo de transmisión directa de persona a persona. Sí se han documentado excepcionalmente ca-

* Asistente de la Cátedra de Enfermedades Infecciosas, Facultad de Medicina, Universidad de la República. Montevideo, Uruguay.

† Prof. Adj. de la Cátedra de Enfermedades Infecciosas, Facultad de Medicina, Universidad de la República. Montevideo, Uruguay.

‡ Prof. Agda. del Departamento de Parasitología y Micología, Facultad de Medicina, Universidad de la República. Montevideo, Uruguay.

§ Prof. Agda. de la Cátedra de Enfermedades Infecciosas, Facultad de Medicina, Universidad de la República. Montevideo, Uruguay.

¶ Prof. Titular de Clínica Médica B, Facultad de Medicina, Universidad de la República. Montevideo, Uruguay.

** Prof. Titular de la Cátedra de Enfermedades Infecciosas, Facultad de Medicina, Universidad de la República. Montevideo, Uruguay

sos de transmisión vertical, ocupacional y en el contexto de trasplante de órganos sólidos.

En Uruguay no se constataba la presencia de dengue autóctono desde el año 1916. En los últimos años todos los casos reportados correspondían a viajeros en general a países de la región⁽²⁾. En el momento de esta puesta al día se registran en el país 23 casos autóctonos confirmados, en su mayoría en la ciudad de Montevideo. Expertos de la Organización Panamericana de la Salud están trabajando en la actualización de la Guía de Atención para las Américas, lo cual podrá aportar nuevos enfoques en el tratamiento del tema.

El objetivo de este trabajo es revisar los aspectos prácticos más relevantes del manejo clínico de los casos sospechosos o confirmados de dengue y de esta manera contribuir con la formación del equipo de salud a nivel nacional.

Características clínicas de la infección por virus dengue

La infección puede ser asintomática (llegando hasta el 75%-85% de los casos) así como manifestarse a través de formas leves o graves. El período de incubación es de 3 a 7 días y luego pueden aparecer las manifestaciones clínicas^(2,5-7).

Las formas leves se presentarán con fiebre de inicio agudo, con una duración de 2 a 7 días, que puede asociar malestar general, cefalea, dolor retro-ocular, artromialgias y exantema pruriginoso.

Los casos que evolucionan a formas graves presentan manifestaciones hemorrágicas, incremento del hematocrito causado por pérdida de plasma secundaria a un aumento de la permeabilidad vascular, presencia de derrames en serosas y shock hipovolémico.

Los casos de dengue grave son más frecuentes en personas que ya padecieron dengue por un serotipo (infección primaria) y se infectan nuevamente (infección secundaria) con un serotipo diferente, pero no implica necesariamente que toda infección secundaria conduzca a dengue grave⁽⁸⁾.

No obstante, también la infección primaria puede asociarse a dengue grave, en relación con la virulencia de la cepa o a otros factores del hospedero como son: edad menor a 5 años o mayor a 65, comorbilidades y embarazo⁽⁹⁾.

Existen formas clínicas de presentación menos frecuentes: son aquellas que se caracterizan por la afectación de un órgano o sistema, como la afectación renal, miocárdica, hepática o encefálica.

El dengue tiene como característica que puede presentarse de forma muy dinámica y en pocas horas evolucionar de leve a grave, siendo otro elemento de gran importancia que al inicio de la fiebre no es posible predecir si la evolución será a una forma grave o no.

De estas características surge la necesidad de control y seguimiento muy estrecho de los pacientes en busca de signos de alarma hasta por lo menos 48 horas de finalizada la etapa febril^(6,9).

¿Cuándo se debe sospechar dengue?

Se debe sospechar en personas de cualquier edad que se presentan con fiebre de menos de 7 días de duración, sin compromiso de las vías respiratorias superiores ni otra etiología que la explique y que además se acompaña de dos o más de los siguientes signos o síntomas^(2,6,9):

- Cefalea y dolor retro-ocular (intenso, dificultad para desplazar la mirada).
- Artromialgias.
- Diarrea, vómitos.
- Anorexia, náuseas.
- Erupciones cutáneas.
- Petequias o prueba del torniquete positiva (esta prueba es un elemento diagnóstico y no indica severidad, además su uso es discutido por parte de los expertos).
- Leucopenia, plaquetopenia.
- Se describe la presencia de fiebre sin que se acompañe de taquicardia.

Hay que tener en cuenta que el paciente puede consultar en cualquier etapa de la enfermedad, por lo que hay que tener un alto índice de sospecha y realizar una adecuada anamnesis y examen físico.

Etapas de la enfermedad^(2,6,9)

a) Etapa febril

Es de duración variable, 4 a 7 días; es el período de viremia en el cual existe una alta posibilidad de transmisión de la enfermedad si la persona es picada por un mosquito vector.

Presentación clínica

Además de fiebre puede existir dolor muscular y articular, cefalea, dolor retro-orbitario, astenia, exantema predominantemente máculo-papular con o sin prurito (50% de los casos), discreto dolor abdominal, náuseas, vómitos. En un porcentaje significativo de pacientes existe diarrea, en general pastosa y de baja frecuencia. En esta etapa es característica la postración vinculada a estos síntomas.

Exámenes complementarios etapa febril

Hemograma: en general se presenta con leucopenia con linfocitosis relativa y trombocitopenia. El hemograma es un examen indispensable en todos los casos.

Hepatograma: puede ocurrir un incremento de transaminasas.

Proteína C reactiva (PCR) no elevada o en valores bajos, el aumento muy marcado de la PCR orienta a un diagnóstico diferencial de infección bacteriana.

El resto de la analítica dependerá de la presentación clínica: azoemia, creatininemia, ionograma, gasometría, glicemia, albuminemia, crisis.

Los estudios de imágenes (radiografía de tórax, ecografía) son útiles para evaluar la presencia de líquido libre en la cavidad abdominal o en las serosas (pericardio, pleura) antes de que sean clínicamente evidentes y para evaluación de diagnósticos diferenciales.

Una característica distintiva de esta infección, crucial en el manejo clínico, es que en el período durante el cual se produce la caída de la fiebre y hasta 48 horas después es el momento en que con mayor frecuencia los pacientes pueden presentar complicaciones, ya que la extravasación de plasma se hace más intensa y es capaz de conducir al shock por dengue⁽⁹⁾.

Signos de alarma⁽¹⁰⁻¹⁴⁾

Derivado del manejo clínico y la experiencia acumulada en la atención a estos pacientes se han identificado signos que son buenos predictores de mala evolución y que conocemos como signos de alarma; la presencia de estos determina que el equipo de salud debe brindar una atención con controles estrechos con el paciente hospitalizado para lograr la recuperación.

El empeoramiento es precedido por uno o más signos clínicos de alarma: estos signos deben ser monitorizados y reconocidos por el equipo de salud, pacientes y familiares^(13,14):

- Dolor abdominal intenso y sostenido.
- Vómitos persistentes.
- Derrame seroso (en peritoneo, pleura o pericardio).
- Hipotensión postural o lipotimia.
- Sangrado de mucosas.
- Cambio en el estado mental del paciente: somnolencia o irritabilidad.
- Hepatomegalia (> 2 cm).
- Incremento brusco del hematocrito concomitante con rápida disminución del recuento de plaquetas (signo tardío).

Identificar los signos de alarma permite iniciar precozmente la reposición de líquidos por vía intravenosa y prevenir el shock con la consecuente disminución de la mortalidad.

Luego de la etapa aguda la mayoría de los pacientes mejorarán, mientras que algunos de ellos pasarán a una etapa crítica sintomática^(9,13,14).

b) Etapa crítica

Es donde se produce la extravasación de plasma que puede llevar al shock hipovolémico; todos los esfuerzos deben estar dirigidos a la prevención de esta situación clínica dado que una vez instalada puede ser irreversible.

Presentación clínica

Generalmente el shock es de rápida instalación y corta duración (horas), pudiendo llevar a la muerte del paciente en un lapso de 24 a 48 horas o a una recuperación rápida con la terapia apropiada.

Sin embargo, también puede ser prolongado o recurrente. En estos casos la hipoperfusión mantenida llevará a la disfunción multiorgánica, con acidosis metabólica y coagulación intravascular diseminada que puede determinar hemorragias graves o masivas que empeoren el shock. En los pacientes con hemorragias masivas que comprometen el aparato digestivo frecuentemente se encuentra el antecedente de gastritis, úlcera péptica y consumo de antiinflamatorios no esteroideos (AINES) o anticoagulantes, así como otras comorbilidades⁽¹⁴⁾.

Entre las complicaciones graves también se encuentran neumonitis, distrés respiratorio, afectación cardíaca grave con insuficiencia cardíaca y miocarditis, hepatitis y encefalitis. La insuficiencia renal aguda empeora el pronóstico.

Se deben reconocer signos precoces de shock, vigilando la presión arterial diferencial de 20 mmHg o menos (la presión diferencial se calcula restando la presión sistólica menos la diastólica) y otros signos de inestabilidad hemodinámica tales como taquicardia, frialdad y enlentecimiento del llenado capilar.

Sin diagnóstico precoz y tratamiento óptimo esta etapa puede tener una alta mortalidad.

El aumento del hematocrito, según algunos expertos, no es un signo precoz, por lo que no debe esperarse para iniciar la reposición hidroelectrolítica.

Exámenes complementarios en la etapa crítica

Hemograma: también es fundamental en esta etapa, ya que debido a la extravasación de plasma el hematocrito sube; es un método confiable para el monitoreo de la fuga de plasma, pero, como ya mencionáramos, es tardío para el diagnóstico de shock, no se debe esperar para clasificar al paciente como grave.

Si bien la plaquetopenia puede estar presente desde la etapa febril, se acentúa en este momento. Cuando las plaquetas comienzan a elevarse, indican que el paciente ha iniciado su mejoría. El aumento del lactato en sangre es un elemento precoz de hipoperfusión tisular importante a tener en cuenta.

c) Etapa de recuperación

Generalmente se hace evidente la mejoría del paciente y puede ser rápida o brusca.

Presentación clínica

Las complicaciones a monitorizar estarán dadas por un estado de sobrecarga de volumen (reposición intempestiva y reabsorción de líquidos) así como por infección bacteriana agregada.

También puede aparecer un exantema tardío entre el sexto y noveno día, incluso hasta el 15º día, que con frecuencia afecta las palmas y plantas, asociado a un intenso prurito. Con menos frecuencia pueden presentarse complicaciones neurológicas como meningitis linfomonocítica, síndrome de Guillain-Barré u otras polineuropatías.

Razonamiento clínico, clasificación para la toma de decisiones^(7,9-14)

La enfermedad actualmente se clasifica como dengue y dengue grave.

Los criterios de dengue grave son:

1. Extravasación grave de plasma, manifestada por shock hipovolémico, y/o por dificultad respiratoria causada por exceso de líquidos a nivel pulmonar.
2. Hemorragias graves.
3. Afectación de órganos: hepatitis grave por dengue (transaminasas superiores a 1.000 UI), encefalitis o afectación grave de otros órganos, como miocarditis.

Los casos sospechosos de dengue deben ser evaluados para identificar la presencia o no de signos de alarma ya mencionados, pues esto definirá una primera clasificación: dengue sin signos de alarma o dengue con signos de alarma.

Dengue sin signos de alarma

Estos casos pueden ser tratados de manera ambulatoria, excepto cuando presenten condiciones médicas coexistentes o riesgo social que modifiquen el tratamiento o el lugar de seguimiento.

Dengue con signos de alarma

Si uno o más de los signos de alarma están presentes es necesario referirlo a un centro de salud con capacidad para la reposición hidroelectrolítica e internación.

Dentro de este grupo se encuentran los pacientes que presentan signos de alarma y aquellos con dengue grave ya constituido. Además, deben ser hospitalizados (según planificación de las instituciones) aquellos pacientes con comorbilidades, edades extremas de la vida, o embarazadas para evitar complicaciones asociadas.

Diagnóstico de laboratorio⁽¹⁵⁻¹⁹⁾

Se considera caso confirmado a todo caso sospechoso que tenga un diagnóstico confirmatorio por laboratorio, o por nexo epidemiológico, según la situación del país.

Las técnicas a emplear para la confirmación diagnóstica dependerán de la situación epidemiológica y el momento entre el inicio de los síntomas y la toma de la muestra.

Es importante tener en cuenta que tanto el tratamiento como las medidas de control de la transmisión de la enfermedad no deben estar supeditados a los resultados de confirmación de laboratorio.

Si la muestra es tomada antes de transcurridos cinco días de inicio de los síntomas (fiebre).

Las técnicas que pueden utilizarse son: 1) Aislamiento viral, la cual es una técnica muy laboriosa no apta para los laboratorios de análisis clínicos. 2) Detección de antígeno NS1 por medio de técnicas rápidas o ELISA. 3) Detección del genoma viral (RT-PCR) de muestras de suero o tejidos, lo cual también es útil para monitoreo de serotipo y genotipo. 4) Inmunohistoquímica en caso de muestras de tejidos.

Si el aislamiento viral o las técnicas de PCR son reactivas se confirma el caso, de ser negativas debe realizarse serología buscando IgM luego del 6º-10º día para confirmación o descarte.

En esta etapa de la infección pueden detectarse antígeno NS1 por técnicas de ELISA en placa o por tests rápidos, la sensibilidad y especificidad de estas técnicas varía según el tipo y marca comercial, por lo que es necesario conocer cuáles están disponibles si se van a solicitar y cuál es la sensibilidad y especificidad de los mismos con el objetivo de tomar decisiones en el escenario clínico. En general las técnicas de ELISA para determinación de antígeno circulante en los primeros cinco días presentan buena sensibilidad y especificidad, claramente superior a los tests rápidos^(15,16).

Si la muestra es extraída luego de cinco días de iniciados los síntomas

En este caso ya tenemos la respuesta inmune del hospedero, por lo que se buscarán anticuerpos:

1. Detección de anticuerpos IgM de virus dengue por MAC-ELISA.
2. Neutralización en par serológico.
3. Serología IgM e IgG (en sueros pareados).

Es una enfermedad de notificación obligatoria en nuestro país (ver documento "Plan de respuesta nacional ante una epidemia de enfermedades transmitidas por *Aedes aegypti*", donde se explica modo de notificación y formas de envío de muestras clínicas para exámenes confirmatorios)⁽²⁾.

En general las técnicas de ELISA para detección de IgM luego del quinto día presentan buena sensibilidad y especificidad, si bien varían según el fabricante. Pueden presentar reacción cruzada con otros flavivirus y enfermedades febriles, por lo que es necesario confirmar el diagnóstico con muestras pareadas con IgG. Las IgM están presentes hasta 60 días, por lo que en una situación de epidemia disminuye la especificidad diagnóstica en el caso de un cuadro febril, dado que la presencia de IgM podría no estar vinculada necesariamente al cuadro por el que consulta el paciente⁽¹⁷⁻¹⁹⁾.

Diagnósticos diferenciales más probables

Dependerá de la forma de presentación de la enfermedad:

- Síndrome febril: enfermedades virales digestivas y respiratorias, fiebre chikungunya y zika (que circulan en la región si bien no hay casos autóctonos reportados actualmente en nuestro país).
- Síndrome exantemático febril: eritema infeccioso, enterovirus, mononucleosis infecciosa, sarampión, farmacodermias, fiebre zika y chikungunya.
- Síndrome hemorrágico febril: hantavirus, leptospirosis, enfermedad meningocócica y enfermedades importadas como fiebre amarilla y malaria grave.
- Dolor abdominal y fiebre: cuadro agudo de abdomen o máscara abdominal de neumonía o pielonefritis aguda.
- Shock: fundamentalmente sepsis.

Manejo terapéutico

Una vez que el clínico ha dado respuestas a las siguientes preguntas:

¿Es un caso sospechoso de dengue?

¿En qué fase se encuentra el paciente (febril/crítica/recuperación)?

¿Tiene signos de alarma?

¿Cuál es el estado de hidratación y hemodinámico del paciente? ¿Está en shock?

¿El paciente tiene comorbilidades?

¿Requiere hospitalización?

Clasificar al paciente dentro de cuatro categorías de riesgo que servirán para el manejo terapéutico y seguimiento.

Grupo A: Dengue sin signos de alarma ni comorbilidades.

Grupo B: Dengue sin signos de alarma con comorbilidades o riesgo social.

Grupo C: Dengue con signos de alarma.

Grupo D: Dengue grave.

Dado que la confirmación diagnóstica tiene las dificultades mencionadas por las limitaciones de las técnicas

en cada etapa, además de la demora del procesamiento en algunas de ellas, la certeza diagnóstica en general es tardía y por lo tanto no se utiliza para tomar decisiones clínicas. En consecuencia todos los casos sospechosos se estratifican y tratan como dengue.

a) Pacientes con dengue sin signos de alarma y sin comorbilidades

Este grupo puede ser tratado en domicilio, se debe indicar al paciente y familiares que consulten si aparecen los signos de alarma. Se debe indicar reposo y reposición de líquidos vía oral (60 ml/kg/día; por ejemplo, 4,2 litros para un adulto de 70 kg).

En el contexto de la asistencia en un servicio de salud la hidratación debe ser iniciada precozmente, mientras se realiza la evaluación del paciente o en la sala de espera, con al menos un tercio de la ingestión diaria en las primeras 4-6 horas que será con solución salina, posteriormente se completarán los dos tercios de la hidratación diaria total con líquidos caseros (agua, agua de frutas, etcétera) en domicilio.

Se debe proteger al paciente de la picadura de mosquitos mientras se encuentre febril para evitar la transmisión viral y estimular la eliminación de criaderos de *Aedes aegypti* en el domicilio.

Se puede indicar paracetamol para el dolor y la fiebre. Están contraindicados otros antiinflamatorios no esteroideos. También está contraindicada la utilización de la vía intramuscular.

Estos pacientes deben ser evaluados en forma diaria con anamnesis, examen clínico y hemograma realizados por integrantes de los equipos de salud con el objetivo de detectar signos de alarma, sobre todo desde que se inicia la caída de la fiebre y hasta 48 horas después.

b) Pacientes con dengue sin signos de alarma y con comorbilidades o riesgo social

El tratamiento de este grupo de pacientes será hospitalario.

Personas con enfermedades crónicas como diabetes, enfermedades hematológicas, con tratamiento anticoagulante o con inmunosupresores, pueden presentar un manejo más complicado. La misma situación puede darse con embarazadas, adultos mayores o con niños menores de 5 años⁽⁹⁾.

Otras condiciones que pueden requerir un manejo diferente de los pacientes con dengue sin signos de alarma son las de riesgo social, que dificultan el seguimiento del paciente, como el vivir solo o residir en zonas alejadas, imposibilidad de control diario en el primer nivel de atención, así como los casos de extrema pobreza.

Si el paciente tolera la vía oral, las indicaciones son las mismas que para el grupo anterior.

Si no tolera la vía oral se iniciará hidratación intravenosa 2-3 ml/kg, controlando las condiciones coexistentes, como la insuficiencia cardíaca, la insuficiencia renal, la edad avanzada, en las que se debe controlar la expansión cuidadosamente.

Se debe controlar frecuentemente la aparición de signos de alarma y proteger al paciente de las picaduras de mosquitos.

Dengue en pacientes embarazadas⁽²⁰⁻²⁶⁾

Aun en países de alta endemia la incidencia de dengue en el embarazo se estima cercana al 1%.

Con respecto al binomio materno-fetal la transmisión vertical se ha informado de 1,6% a 10,5% dependiendo de las series y la edad gestacional (al final del embarazo existe mayor riesgo).

Si la infección es contraída en el primer trimestre existe riesgo de teratogenia, aborto y malos resultados obstétricos, y si es contraída en el tercer trimestre hay riesgo de parto de pretérmino y bajo peso al nacer además de una posibilidad de dengue neonatal alta. Con respecto a la salud materna hay una frecuencia aumentada de complicaciones hemorrágicas tanto en el aborto, parto o cesárea.

El comportamiento fisiopatológico del dengue no tiene diferencias con las mujeres no embarazadas, de todas formas es imprescindible tener en cuenta algunas particularidades.

Durante la gestación existen modificaciones fisiológicas como aumento del volumen sanguíneo total, aumento de la frecuencia y gasto cardíaco, descenso de la resistencia vascular periférica, disminución del hematocrito por hemodilución, entre otras. Esto predispone a que los elementos de gravedad pueden confundirse con cambios fisiológicos de la gravidez o manifestaciones de severidad como la hemoconcentración serán evidentes muy tardíamente.

Por estos motivos y porque la enfermedad podría ser más grave en estas pacientes, independientemente de que tengan o no signos de alarma, la embarazada con sospecha de dengue debe ser referida a un medio hospitalario.

De presentar elementos de alarma o dengue grave la reposición de volumen será igual que en los demás pacientes, pero debe tenerse especial cuidado en evitar la hiperhidratación.

Además de los diagnósticos diferenciales descritos para el resto de los pacientes, en la embarazada se debe tener en cuenta dentro de los diagnósticos diferenciales a las microangiopatías trombóticas del embarazo (síndrome urémico hemolítico y púrpura trombótico trombocitopénico) que pueden cursar con plaquetopenia, fiebre y diversas complicaciones multisistémicas. Si bien

en el HELLP no es habitual la presencia de fiebre, se plantea como diagnóstico diferencial y como asociación, ya que hay cierta predisposición de estas pacientes a la preeclampsia y sus complicaciones.

En lo que tiene que ver con las medias preventivas hay información de que la N, N-diethyl-M-toluamida (DEET) en una concentración de hasta 20% es segura en su utilización convencional en esta población.

Dengue en pacientes que reciben tratamiento antitrombótico⁽²⁷⁻²⁹⁾

La decisión de interrumpir o mantener el tratamiento con antiagregantes plaquetarios o con anticoagulantes en pacientes con dengue depende de la evaluación de los riesgos y beneficios de mantener dichos fármacos.

Aquellos pacientes en que se realizó una angioplastia coronaria reciente, con fibrilación auricular crónica, y los que tienen prótesis valvulares mecánicas son los que se benefician *per se* de la utilización de tratamiento antiagregante y anticoagulante, la interrupción de dichos tratamientos aumenta el riesgo de trombosis de diferentes formas en cada una de dichas situaciones clínicas.

Como regla general el uso de ácido acetilsalicílico (AAS) debería ser evitado por los pacientes con dengue por el riesgo de trombocitopenia causada por la enfermedad que puede ser agravada por la concomitante utilización de antiagregantes plaquetarios. En pacientes con alto riesgo de trombosis el tratamiento con agentes antiagregantes pueden ser mantenido si se realiza un estricto control del recuento plaquetario.

Por lo expuesto anteriormente la utilización de antiagregantes plaquetarios en pacientes con dengue es un tema controvertido por temor a complicaciones hemorrágicas en pacientes con reducción en el número de plaquetas.

Pacientes con dengue y alto riesgo de trombosis

En este grupo se incluyen:

- Pacientes con angioplastia coronaria reciente con colocación de stent coronario (un mes en el caso de stent convencional y uno a tres meses para los stents con fármacos).
- Pacientes con prótesis valvular mecánica, sobre todo en los casos de válvulas en posición mitral o tricúspide, o con fibrilación auricular asociada, tromboembolismo previo o más de una válvula mecánica.
- Pacientes con fibrilación auricular crónica y múltiples factores de riesgo trombótico (pacientes con disfunción ventricular, edad avanzada, hipertensión arterial, diabetes, antecedentes de accidente cere-

brovascular embólico o la presencia de trombos intracavitarios).

En estos casos se puede mantener el clopidogrel y el AAS, si ya lo estaban recibiendo.

Suspender la warfarina y reemplazarla por heparina cuando el valor del INR esté por debajo del rango terapéutico. Reintroducir la warfarina después de una semana.

Realizar seguimiento con recuento de plaquetas y crisis sanguínea diaria e interrumpir los tratamientos antiagregantes o anticoagulantes si el recuento de plaquetas es igual o inferior a $50.000/\text{mm}^3$, si se produce sangrado o shock. En principio no se indica revertir la anticoagulación excepto que exista sangrado.

Pacientes con dengue y bajo riesgo de trombosis
Los principales grupos son:

- Pacientes con profilaxis secundaria para enfermedad arterial coronaria o cerebrovascular.
- Pacientes con angioplastia coronaria con colocación de stents pasados los seis primeros meses.
- Aquellos casos con fibrilación auricular crónica y ausencia de factores de riesgo para trombosis.

En estos casos se puede considerar suspender el tratamiento con AAS, clopidogrel o warfarina por una semana.

Dengue en pacientes que reciben tratamiento con medicamentos antihipertensivos

Dada la prevalencia de la hipertensión arterial es un hecho frecuente que un alto porcentaje de pacientes con dengue se encuentren en tratamiento para la misma.

Se debe considerar en este grupo de pacientes que los mismos pueden desarrollar signos de shock con niveles más altos de presión arterial. En estos casos es necesario valorar otros signos como reducción de la perfusión periférica y la oliguria. También una reducción de 40% en cifras tensionales en comparación con las previas puede significar hipotensión arterial. En estos casos los fármacos hipotensores deben ser suspendidos.

En aquellos casos con deshidratación o que ingresan por la presencia de signos de alarma los fármacos antihipertensivos deben suspenderse.

En los casos de dengue sin signos de alarma y cifras normales de presión arterial se deben mantener los medicamentos habituales.

c) *Pacientes con dengue con signos de alarma*⁽⁶⁾

El tratamiento en estos casos debe ser siempre hospitalario ya que los signos de alarma son indicadores indirectos de la existencia de extravasación de líquidos.

Independientemente del nivel de complejidad del servicio de salud donde se asista al paciente inicialmente, incluso durante el traslado desde el domicilio al centro de salud, la reposición de volumen debe ser inmediata con 10 ml/kg i/v en la primera hora de suero fisiológico (solución salina isotónica al 0,9%).

Seguimiento: luego de una hora de iniciado el tratamiento se revalorará al paciente monitorizando los signos vitales, presión arterial y diuresis que debe ser al menos de 1 ml/kg/hora. Durante la segunda hora se mantiene la hidratación a 10 ml/kg/hora y se repite el hematocrito. Por tanto, cada fase de hidratación será de dos horas donde se aportará un máximo de cristaloides de 20 ml/kg para garantizar el aporte gradual y monitorizado de volumen.

Si persiste con signos de alarma, se debe repetir el procedimiento (fase de hidratación de dos horas) una o dos veces más.

Mejoría inicial

Si presenta mejoría de los signos de alarma y baja el hematocrito se debe reducir el aporte a 5-7 ml/kg/hora por 2-4 horas más.

Si continúa la mejoría clínica, reducir el aporte de cristaloides a 3-5 ml/kg/hora por 2-4 horas más.

Si continúa mejorando, reducir el aporte de cristaloides a 2-3 ml/kg/hora por 24-48 horas más e iniciar la hidratación oral.

Peoría inicial

Si hay un empeoramiento de los signos vitales o un aumento del hematocrito, el paciente debe ser manejado como un caso de dengue grave, se debe considerar la posibilidad de que el paciente tenga hemorragia.

d) *Pacientes con dengue grave*⁽⁶⁾

En pacientes adultos iniciar una carga con cristaloides que puede ser una solución salina isotónica al 0,9% o ringer lactato (no dextrosa) a 20 ml/kg en 15-30 minutos.

Si el paciente mejora se puede seguir con cristaloides a 10 ml/kg por una hora.

Si sigue la mejoría después de la hora, continuar reduciendo el aporte como en el dengue con signos de alarma.

Si el paciente no mejora y el hematocrito sigue alto, se le debe repetir la carga con cristaloides a 20 ml/kg en 15-30 minutos y reevaluar.

Si el paciente mejora se debe seguir con cristaloides a 10 ml/kg en una hora y seguir como en el tratamiento de pacientes con dengue con signos de alarma.

Si el paciente no mejora y el hematocrito sigue alto se plantea iniciar expansores plasmáticos (albúmina

0,5-1 g/kg); preparar solución de albúmina al 5% (para preparar 100 ml de solución se utilizan 25 g de albúmina al 20% y 75 ml de suero fisiológico al 0,9%), o, a falta de esta coloides, sintéticos a 10-20 ml/kg/h en 30-60 minutos y reevaluar.

Si el paciente mejora: cambiar a cristaloides a 10 ml/kg en una hora y seguir como en el caso de tratamiento de pacientes con dengue con signos de alarma.

Si el paciente no mejora se debe continuar con expansores plasmáticos y se debe considerar el uso de drogas vasoactivas así como transfusión de glóbulos rojos o plaquetas según situación clínica.

¿Cuándo se pueden retirar las medidas de protección para evitar que el paciente sea picado por un mosquito del género Aedes?

El mosquito es capaz de infectarse si pica a un paciente en etapa virémica, por lo cual la recomendación de retiro de las medidas físicas de protección al paciente deben permanecer durante el período febril. Si bien promedialmente esta etapa dura 6-7 días, existen reportes de viremia demostrada hasta los 10 días desde el inicio de la fiebre, por lo que es aconsejable que se mantengan las medidas hasta el décimo día.

Conclusiones

La infección por virus dengue requiere un alto índice de sospecha clínica, en caso de concluir que se está frente a un caso sospechoso debe clasificarse y tratarse como un probable dengue. Esto significa inicialmente evaluar la presencia de signos de alarma clínicos, lo cual determina la conducta pertinente y adecuada a dicha clasificación.

El planteo de diagnósticos diferenciales y la evaluación diagnóstica para confirmar infección aguda por virus dengue no difiere de otras situaciones de razonamiento clínico en las cuales muchas decisiones críticas se tomarán sin la confirmación de laboratorio.

La estructura y gestión de la atención debe tener en cuenta una de las características más importantes de esta infección que es la probabilidad de cambio de la situación del paciente (signos de alarma y agravación) en pocas horas, incluso luego de la defervescencia.

El manejo de las situaciones especiales como el embarazo y las comorbilidades debe ser individualizado y adaptado a cada situación clínica.

El reconocimiento de los signos de alarma, dengue grave o shock debe ser de manejo habitual del personal de salud para minimizar la morbilidad y letalidad prevenible por esta entidad.

Abstract

Dengue virus belongs to the Flaviviridae family and is transmitted among humans by the bite of an Aedes mos-

quitoes. Uruguay had been free of this autochthonous disease in the last 100 years. In February 2016 the first autochthonous cases were confirmed in Montevideo, and this was the evidence for a local outbreak. This study aims to review practical aspects of the clinical handling of patients with dengue fever, whether presumed or conformed, thus contributing to the discussion of this issue and training the health team in our country. The infection's clinical manifestation is reviewed in a practical, as well as its classification, laboratory diagnosis, initial handling and special situations such as pregnancy and comorbidities.

Resumo

O vírus do dengue pertence à família Flaviviridae, e de maneira geral é transmitido entre humanos por mosquitos do gênero Aedes. Durante os últimos cem anos o Uruguay esteve livre de casos de dengue por infecção autóctone.

Em fevereiro de 2016 os primeiros casos autóctones foram confirmados em Montevideu e também a existência de um surto local. O objetivo deste trabalho é fazer uma revisão dos aspectos práticos do manejo clínico dos pacientes com suspeita de dengue ou com doença confirmada, contribuindo para a discussão do tema e para a formação da equipe de saúde no nosso país. Os aspectos clínicos da infecção, sua classificação, diagnóstico laboratorial, primeiras medidas e circunstâncias especiais como gravidez e outras patológicas concomitantes são discutidos.

Bibliografía

1. **Simmons CP, Farrar JJ, Nguyen vV, Wills B.** Dengue. N Engl J Med 2012; 366(15):1423-32.
2. **Uruguay. Ministerio de Salud Pública. Dirección general de Salud. División Epidemiología.** Plan de respuesta nacional ante una epidemia de enfermedades transmitidas por Aedes Aegypti: version febrero 2016. Montevideo: MSP, 2016. Disponible en: http://www.msp.gub.uy/sites/default/files/archivos_adjuntos/MSP-Plan%20de%20Respuesta%20Aedes%20Aegypti-OR%281%29.pdf. [Consulta: 20 marzo 2016].
3. **de Castro MG, de Nogueira FB, Nogueira RM, Lourenço-de-Oliveira R, dos Santos FB.** Genetic variation in the 3' untranslated region of dengue virus serotype 3 strains isolated from mosquitoes and humans in Brazil. Virol J 2013; 10:3.
4. **Rivera-Osorio P, Vaughan G, Ramírez-González JE, Fonseca-Coronado S, Ruiz-Tovar K, Cruz-Rivera MY, et al.** Molecular epidemiology of autochthonous dengue virus strains circulating in Mexico. J Clin Microbiol 2011; 49(9):3370-4.
5. **World Health Organization.** Dengue guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control. 3rd ed. Geneva: WHO, 2009.

6. **Organización Panamericana de la Salud.** Dengue: guías de atención para enfermos en la región de las Américas. La Paz, Bolivia: OPS, 2010.
7. **Argentina. Ministerio de Salud.** Enfermedades Infecciosas: Dengue, diagnóstico de dengue: guía para el equipo de salud 2. 3 ed. Buenos Aires: Ministerio de Salud, 2013.
8. **Dalrymple NA, Mackow ER.** Endothelial cells elicit immune-enhancing responses to dengue virus infection. *J Virol* 2012; 86(12):6408-15.
9. **Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis.** Dengue: diagnóstico e manejo clínico: adulto e criança. 5 ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2016.
10. **Leo YS, Gan VC, Ng EL, Hao Y, Ng LC, Pok KY, et al.** Utility of warning signs in guiding admission and predicting severe disease in adult dengue. *BMC Infect Dis* 2013; 13:498.
11. **Thein TL, Gan VC, Lye DC, Yung CF, Leo YS.** Utilities and limitations of the World Health Organization 2009 warning signs for adult dengue severity. *PLoS Negl Trop Dis* 2013; 7(1):e2023.
12. **Lye DC, Lee VJ, Sun Y, Leo YS.** The benign nature of acute dengue infection in hospitalized older adults in Singapore. *Int J Infect Dis* 2010; 14(5):e410-3.
13. **Jaenisch T, Tam DT, Kieu NT, Van Ngoc T, Nam NT, Van Kinh N, et al.** Clinical evaluation of dengue and identification of risk factors for severe disease: protocol for a multicentre study in 8 countries. *BMC Infect Dis* 2016; 16(1):120.
14. **Alexander N, Balmaseda A, Coelho IC, Dimaano E, Hien TT, Hung NT, et al; European Union, World Health Organization (WHO) TDR supported DENCO Study Group.** Multicentre prospective study on dengue classification in four South-east Asian and three Latin American countries. *Trop Med Int Health* 2011; 16(8):936-48.
15. **Hunsperger EA, Yoksan S, Buchy P, Nguyen VC, Sekaran SD, Enria DA, et al.** Evaluation of commercially available diagnostic tests for the detection of dengue virus NS1 antigen and anti-dengue virus IgM antibody. *PLoS Negl Trop Dis* 2014; 8(10):e3171.
16. **Dussart P, Labeau B, Lagathu G, Louis P, Nunes MR, Rodrigues SG, et al.** Evaluation of an enzyme immunoassay for detection of dengue virus NS1 antigen in human serum. *Clin Vaccine Immunol* 2006; 13(11):1185-9.
17. **Hunsperger EA, Yoksan S, Buchy P, Nguyen VC, Sekaran SD, Enria DA, et al.** Evaluation of commercially available anti-dengue virus immunoglobulin M tests. *Emerg Infect Dis* 2009; 15(3):436-40.
18. **Mitra S, Choudhari R, Nori H, Abhilash KP, Jayaseelan V, Abraham AM, et al.** Comparative evaluation of validity and cost-benefit analysis of rapid diagnostic test (RDT) kits in diagnosis of dengue infection using composite reference criteria: a cross-sectional study from south India. *J Vector Borne Dis* 2016; 53(1):30-6.
19. **Hunsperger EA, Muñoz-Jordán J, Beltran M, Colón C, Carrión J, Vazquez J, et al.** The Performance of Dengue Diagnostic Tests in a Single-Specimen Diagnostic Algorithm. *J Infect Dis* 2016; pii: jiw103. [Epub ahead of print].
20. **Romero-Santacruz E, Lira-Canul JJ, Pacheco-Tugores F, Palma-Chan AG.** Neonatal Dengue. Presentation of clinical cases. *Ginecol Obstet Mex* 2015; 83(5): 308-15.
21. **Adam I, Jumaa AM, Elbashir HM, Karsany MS.** Maternal and perinatal outcomes of dengue in PortSudan, Eastern Sudan. *Virol J* 2010; 7:153.
22. **Pouliot SH, Xiong X, Harville E.** Maternal dengue and pregnancy outcomes: a systematic review. *Obstet Gynecol Surv* 2010; 65(2):107-18.
23. **Salgado DM, Rodríguez JA, Lozano L del P, Zabaleta TE.** Dengue perinatal. *Biomédica* 2013; 33(Supl 1):14-21.
24. **Chitra TV, Panicker S.** Maternal and fetal outcome of dengue fever in pregnancy. *J Vector Borne Dis* 2011; 48(4):210-3.
25. **Paixão ES, Teixeira MG, Costa MD, Rodrigues LC.** Dengue during pregnancy and adverse fetal outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2016; pii:S1473-3099(16)00088-8. [Epub ahead of print].
26. **McGready R, Hamilton KA, Simpson JA, Cho T, Luxemburger C, Edwards R, et al.** Safety of the insect repellent N,N-diethyl-M-toluamide (DEET) in pregnancy. *Am J Trop Med Hyg* 2001; 65(4):285-9.
27. **Pesaro AE, D'Amico E, Aranha LFC.** Dengue: manifestações cardíacas e implicações na terapêutica antitrombótica. *Arq Bras Cardiol* 2007; 89(2):e12-5.
28. **Verdeal JC, Costa Filho R, Vanzillotta C, Macedo GL, Bozza FA, Toscano L, et al.** Guidelines for the management of patients with severe forms of dengue. *Rev Bras Ter Intensiva* 2011; 23(2):125-33.
29. **Lee TH, Wong JG, Leo YS, Thein TL, Ng EL, Lee LK, et al.** Potential Harm of Prophylactic Platelet Transfusion in Adult Dengue Patients. *PLoS Negl Trop Dis* 2016; 10(3):e0004576.