

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA**  
**FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS**

**DENGUE CON SIGNOS DE ALARMA EN EL PACIENTE PEDIÁTRICO**

**MONOGRAFÍA**

Presentada a la Honorable Junta Directiva de la Facultad de Ciencias Médicas de  
la Universidad de San Carlos de Guatemala

**Caterin Lucía Gómez Reyes**

**Maricruz Alejandra Pérez Prado**

**Juan Alberto Valladares Hernández**

**Médico y Cirujano**

**Guatemala, Guatemala 2020**

El infrascrito Decano y el Coordinador de la Coordinación de Trabajos de Graduación -COTRAG-, de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala, hacen constar que:

Los estudiantes:

1. CATERIN LUCÍA GÓMEZ REYES 201310446 2345318940101
2. MARICRUZ ALEJANDRA PÉREZ PRADO 201310515 2668064300101
3. JUAN ALBERTO VALLADARES HERNÁNDEZ 201321925 2942515370101

Cumplieron con los requisitos solicitados por esta Facultad, previo a optar al título de Médicos y Cirujanos en el grado de licenciatura, y habiendo presentado el trabajo de graduación en la modalidad de MONOGRAFÍA, titulado:

**DENGUE CON SIGNOS DE ALARMA EN EL PACIENTE PEDIÁTRICO**

Trabajo asesorado por la Dra. Francí Betzaida Lemus Duarte y revisado por el Dr. Paul Antulio Chinchilla Santos, quienes avalan y firman conformes. Por lo anterior, se emite, firma y sella la presente:

**ORDEN DE IMPRESIÓN**

En la Ciudad de Guatemala, el veinte de octubre del dos mil veinte



Dr. C. César Oswaldo García García  
Coordinador



Dr. Jorge Fernando Orellana Oliva  
DECANO

Vo.Bo.  
Dr. Jorge Fernando Orellana Oliva  
Decano

El infrascrito Coordinador de la COTRAG de la Facultad de Ciencias Médicas, de la Universidad de San Carlos de Guatemala, HACE CONSTAR que los estudiantes:

1. CATERIN LUCÍA GÓMEZ REYES 201310446 2345318940101
2. MARICRUZ ALEJANDRA PÉREZ PRADO 201310515 2668064300101
3. JUAN ALBERTO VALLADARES HERNÁNDEZ 201321925 2942515370101

Presentaron el trabajo de graduación en la modalidad de MONOGRAFÍA, titulado:

**DENGUE CON SIGNOS DE ALARMA EN EL PACIENTE PEDIÁTRICO**

El cual ha sido revisado y aprobado como profesor (a) de esta Coordinación: **Dra. Mónica Ninet Rodas González**, al establecer que cumplen con los requisitos establecidos por esta Coordinación, se le (s) AUTORIZA continuar con los trámites correspondientes para someterse al Examen General. Dado en la Ciudad de Guatemala, el veinte de octubre del año dos mil veinte.

USAC  
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA  
COORDINACIÓN DE TRABAJOS DE GRADUACIÓN -COTRAG-

"DID Y ENSEÑAD A TODOS"



Dr. C. César Oswaldo García García  
Coordinador

Guatemala, 20 de octubre del 2020

Doctor  
César Oswaldo García García  
Coordinador de la COTRAG  
Facultad de Ciencias Médicas  
Universidad de San Carlos de Guatemala  
Presente

Dr. García:

Le informamos que nosotros:

1. CATERIN LUCÍA GÓMEZ REYES
2. MARICRUZ ALEJANDRA PÉREZ PRADO
3. JUAN ALBERTO VALLADARES HERNÁNDEZ



Presentamos el trabajo de graduación en la modalidad de MONOGRAFÍA titulado:  
**DENGUE CON SIGNOS DE ALARMA EN EL PACIENTE PEDIÁTRICO**

Del cual la asesora y el revisor se responsabilizan de la metodología, confiabilidad y validez de los datos, así como de los resultados obtenidos y de la pertinencia de las conclusiones y recomendaciones propuestas.

FIRMAS Y SELLOS PROFESIONALES

Asesor: Dra. Franci Betzaida Lemus Duarte

Revisor: Dr. Paul Antulio Chinchilla Santos

Reg. de personal 20100161



**Paul Antulio Chinchilla Santos**  
MEDICO Y CIRUJANO  
Colegiado 3154

## **DEDICATORIA**

Agradecemos a cada persona en nuestras vidas que aportó para ir escalando hacia el fin de esta primera meta. El esfuerzo, consistencia y fe de cada uno fue primordial en nunca dejar caer el sueño que hoy estamos alcanzando, que este sea de impulso en nuestras vidas para lo que aún nos falta por recorrer.

# **AGRADECIMIENTOS**

## **A nuestra asesora**

Doctora Francí Betzaida Lemus Duarte

## **A nuestro revisor**

Doctor Paul Antulio Chinchilla Santos

## **Por su apoyo y aporte de conocimiento**

Doctora Odeth Chinchilla

Doctora Gabriela Córdova

## **A la Universidad de San Carlos de Guatemala**

Facultad de Ciencias Médicas



FACULTAD DE  
**CIENCIAS MÉDICAS**  
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

### **De la responsabilidad del trabajo de graduación:**

El autor o autores, es o son los únicos responsables de la originalidad, validez científica, de los conceptos y de las opiniones expresados en el contenido del trabajo de graduación. Su aprobación en manera alguna implica responsabilidad para la Coordinación de Trabajos de Graduación, la Facultad de Ciencias Médicas y la Universidad de San Carlos de Guatemala. Si se llegara a determinar y comprobar que se incurrió en el delito de plagio u otro tipo de fraude, el trabajo de graduación será anulado y el autor o autores deberá o deberán someterse a las medidas legales y disciplinarias correspondientes, tanto de la Facultad de Ciencias Médicas, Universidad de San Carlos de Guatemala y, de las otras instancias competentes, que así lo requieran.

# ÍNDICE

Introducción.....	i
Planteamiento del problema.....	iii
Objetivos .....	v
Objetivo general.....	v
Objetivos específicos.....	v
Métodos y técnicas.....	vi
Capítulo 1. Dengue .....	1
Capítulo 2. Situación del dengue.....	21
Capítulo 3. Manejo del dengue en pacientes pediátricos con signos de alarma .....	35
Capítulo 4. Análisis.....	48
Conclusiones.....	54
Recomendaciones.....	56
Referencias bibliográficas .....	57
Anexos .....	69

## PRÓLOGO

El dengue ha sido y en la actualidad es una de las enfermedades transmitidas por vectores de mayor impacto a nivel mundial, causando aproximadamente más de 250 000 hospitalizaciones y 12 000 muertes, siendo la población en los extremos de la vida la más afectada, específicamente la pediátrica por su inespecífica clínica. Existía controversia sobre el tratamiento y manejo de los casos, sin embargo, la Organización Mundial de la Salud, se ha encargado de llegar a consensos, de ahí surge la clasificación actual del dengue aprobada en el año 2015, clasificando al dengue con y sin signos de alarma y dengue grave, siendo este último el de mayor interés por su impacto en la morbilidad de países en vías de desarrollo, los cuales han sido los más afectados, así mismo se han evidenciado casos en países de primer mundo. Históricamente, esta enfermedad ha sido descrita por diversas culturas, todos coinciden con la sintomatología, por lo cual actualmente ha sido la base para el adecuado triaje en los distintos niveles de atención en salud, siendo los signos de alarma los elementos de mayor relevancia para el control y tratamiento oportuno de la enfermedad a nivel mundial. Los cuales en base a las características microbiológicas del virus y su fisiopatología sustentan los protocolos de tratamiento y manejo actual de la enfermedad, para la oportuna referencia de los pacientes a servicios de mayor capacidad resolutive, también favoreciendo al adecuado tratamiento y manejo de los casos con más complicaciones, disminuyendo la mortalidad de la población con factores de riesgos, siendo uno de los pilares más importantes para la adecuada vigilancia epidemiológica de la enfermedad. No obstante, en países subdesarrollados el subregistro y falta de capacitación del personal de salud agrava indirectamente la cantidad de casos registrados, por tanto, se deben reforzar los esfuerzos por mejorar los protocolos para el adecuado tratamiento y manejo de los pacientes afectados. La presente monografía hace énfasis en los aspectos relevantes sobre el dengue que pueden ser útiles al personal de salud y estudiantes interesados en el tema, brindando una fuente de información confiable para orientar al adecuado manejo de pacientes sospechosos.

Dr. Luis Eduardo Estrada Vásquez

# INTRODUCCIÓN

El dengue (DEN) es de las infecciones virales transmitidas por vectores más frecuentes alrededor del mundo. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) su incidencia incrementó globalmente, sin embargo, la cifra exacta no está esclarecida debido a que su presentación en gran cantidad de casos es asintomática, y no se notifican estos casos, o no se clasifican correctamente. Reportan cifras aproximadas de 390 millones de infecciones anuales, y son sólo 96 millones los casos que presentan manifestaciones clínicas. Se explica además que el incremento de carga mundial del dengue se debe a mayor notificación de la enfermedad. Es transmitido por el mosquito hembra del género *Aedes* (Ae) y se conocen las especies *Ae. Aegypti* y *Ae. Albopictus*, las cuales son favorecidas en su hábitat por el cambio climático que ha influido a encontrar el mosquito en regiones donde no se habían reportado casos con anterioridad. Su propagación es totalmente prevenible con medidas para evitar estancamiento de agua en los lugares susceptibles. Afecta a toda la población, y salvo que el paciente no sobrepase la fase crítica por existir complicaciones, su evolución suele ser favorable, es raro que resulte en casos mortales.<sup>1-3</sup>

Dentro del listado de enfermedades tropicales desatendidas por parte de la OMS el dengue aún figura entre las que se pretende controlar. En la región de las Américas durante el año 2019 se registró una cifra histórica superando en 30 % la cantidad de casos que hubo durante el año epidémico 2015. Se incluyen 34 países que reportaron alza en el número de casos en contraste con el año 2018, entre ellos Guatemala, quien además está enlistado como uno de los países que evidenció entre siete a diez veces más casos de dengue durante el año 2019. Fueron notificados 50 449 casos de dengue en Guatemala durante ese mismo año, destaca que el 64 % de los casos reportados graves representaba a la población menor de 15 años, con las tasas más elevadas en niños en el grupo de 5 a 9 años, y en segundo lugar los de 10 a 14 años de ambos sexos.<sup>4,5</sup>

Debido a la diversidad de síntomas con los que el médico se enfrenta para separar el diagnóstico de dengue entre otras posibilidades en los niños, con más frecuencia contra otras arbovirosis como chikungunya y zika, se podría retrasar el manejo pertinente del paciente orientado a prevenir su deterioro. Aquí la relevancia en la detección de los signos de alarma, conocidos como una serie de síntomas y signos que indican extravasación del plasma en la fisiopatología del dengue que avanza hacia una etapa crítica. Recordando que en la actualidad

no existe tratamiento para dengue, solamente manejo de sintomatología y sus complicaciones. Por ello el objetivo principal de esta investigación es describir los signos de alarma en la población pediátrica como predictores de dengue grave. Identificando el dolor abdominal como uno de los principales indicadores de mal pronóstico.

La presente monografía con diseño descriptivo expone las principales características del virus del dengue, así como del vector y su ciclo de vida, clasificación del dengue, fisiopatología, manifestaciones clínicas y diagnósticos diferenciales. Así mismo las características epidemiológicas, historia y los factores de riesgo de la enfermedad. Finalmente se aborda el diagnóstico, manejo y medidas de prevención.

# PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

## Descripción del problema

El dengue es una infección viral transmitida por el mosquito del género *Aedes* cuya propagación se podría disminuir siguiendo las recomendaciones pertinentes. La OMS indica que la incidencia incrementó de los 50 a 100 millones de personas que enferman cada año, se hospitalizan 500 000 y fallecen 22 000, siendo los niños el grupo de edad más afectado debido a que tienen mayor riesgo de presentar shock por dengue a consecuencia de su microvasculatura más permeable. <sup>6</sup>

En la población pediátrica realizar el diagnóstico se retrasa por la presentación de sintomatología inespecífica, para lo cual las características epidemiológicas del paciente podrían contribuir a orientar la sospecha diagnóstica. Además, la identificación de los signos de alarma tempranamente podría intervenir el deterioro clínico del paciente a shock reduciendo la posibilidad de mortalidad. <sup>1,7</sup>

Desde la epidemia cubana de dengue hemorrágico en 1981 existe una tendencia en la región de las Américas al aumento de picos epidémicos, caracterizados por ser cíclicos cada 3 a 5 años, superando cada uno al que le antecedió. El 2019 es el año más reciente de presentación de epidemias en esta región. La OMS incluye al dengue dentro del grupo de enfermedades tropicales desatendidas, relacionándolas a regiones tropicales y subtropicales donde la población tiene condiciones de pobreza. Implican en la economía de países en desarrollo un costo aproximado a miles de millones de dólares americanos por los costos sanitarios directos, pérdidas de la productividad y disminución del nivel socioeconómico y educativo. Esta es la razón por la que más allá de impactar la economía, tiene implicaciones sociales de la misma forma. <sup>1,4,5,7</sup>

En Guatemala durante el año 2019 el Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social (MSPAS) emitió una alerta epidemiológica por dengue con signos de alarma y dengue grave, incentivando a los servicios de salud a nivel nacional a mantener alerta ante el aumento de casos dos veces más comparado con el año 2018 para el mismo período. A inicio del año 2020, el dengue continuó como uno de los principales problemas de salud para la población guatemalteca,

como lo es para el resto de la región de las Américas. Hacen énfasis en la población de menores de 15 años, primordialmente niños entre 5 a 9 años.<sup>8,9</sup>

### **Delimitación del problema**

Por lo tanto, considerando lo expuesto con anterioridad surge la idea de realizar un análisis respecto al dengue en pacientes pediátricos que presentan signos de alarma, recopilando estudios que los relacionan como predictores del dengue grave, tomando en cuenta que son aspectos que orientan al personal de salud de primer nivel de atención al diagnóstico y oportuna referencia a otros niveles de atención para el manejo.

### **Pregunta principal de investigación**

¿Se pueden aplicar los signos de alarma en el paciente pediátrico como predictor del dengue grave?

# OBJETIVOS

## Objetivo general

Describir los signos de alarma en el paciente pediátrico como predictor del dengue grave.

## Objetivos específicos

1. Describir el comportamiento del virus del dengue.
2. Mencionar la historia del dengue y su importancia en la situación epidemiológica en América.
3. Compilar las pautas para el manejo del dengue con signos de alarma en el paciente pediátrico.

## MÉTODOS Y TÉCNICAS

Esta es una monografía de compilación con diseño descriptivo. Para la selección de la información se clasificó por nivel de evidencia y tipo de estudio según el Centro de Medicina Basada en Evidencia de Oxford (CEBM). Previo a indagar en los motores de búsqueda se seleccionaron los Descriptores en Ciencias de la Salud (DeCs), y Encabezados de Temas Médicos por sus siglas en inglés *Medical Subject Headings* (MeSH).

Motores de búsqueda: Scielo, PubMed, IntraMed, biblioteca virtual en salud (BVS), Google Scholar, páginas web del MSPAS y OMS/OPS, catálogo en línea de la biblioteca Facultad de Ciencias Médicas USAC, tesis de pre y posgrado, monografías, documentos y artículos publicados en línea por universidades internacionales.

### **Criterios de selección**

Los términos principales utilizados para filtrar la información en los motores de búsqueda fueron: dengue y pediatría. A partir de los resultados se incluyeron estudios en idioma español e inglés desde el año 2015 al 2020 para abarcar los conceptos generales del dengue, clasificación, descripción del vector y virus del dengue, fisiopatología, manifestaciones clínicas, epidemiología, factores de riesgo, manejo, prevención y control. Las referencias anteriores al año 2015 se utilizaron para el relato de la historia del dengue y otras que en su época fueron importantes avances científicos para describir la enfermedad. (Ver Anexo 2)

### **Análisis y procesamiento de datos**

Al establecer los términos generales, DeCs y MeSH para filtrar los artículos y demás fuentes de información en los motores de búsqueda enlistados con anterioridad, se revisaron 298 documentos, posteriormente se procedió a leer los 68 artículos que si cumplían los criterios de selección para clasificar según el nivel de evidencia y literatura gris. Se inserta en tablas el recuento de archivos utilizados para cada tipo de estudio, y se separa en tablas adicionales los datos de la literatura gris revisada. Se seleccionaron mayormente artículos que corresponden a revisiones bibliográficas. (Ver Anexo 3 y 4)

# CAPÍTULO 1. DENGUE

## SUMARIO

- Dengue
- Clasificación
- Agente etiológico
- Fisiopatología
- Período de transmisión
- Manifestaciones clínicas
- Diagnóstico diferencial

Se presenta a continuación el contexto general del dengue, su clasificación según la OMS, conceptos generales para comprender las características moleculares del vector y del Virus del Dengue (DENV) que son indispensables para abordar la fisiopatología de la infección y el ciclo viral intracelular. Se realiza una revisión sobre la transmisión del DENV donde predomina la ocurrida a través de vectores, y lo poco reportado sobre la transmisión vertical. Se detallan las manifestaciones clínicas según cada fase de la infección con un enfoque en lo ocurrido en niños y los diagnósticos diferenciales que existen para esta población.

## 1.1 Dengue

La OMS define en sus guías del año 2009 al dengue como una enfermedad viral transmitida por el mosquito de más rápida propagación en el mundo, en la siguiente actualización del año 2015 la define como una enfermedad infecciosa sistemática y dinámica la cual puede ser sintomática o manifestarse clínicamente de manera amplia desde su forma grave y no grave.<sup>10,11</sup>

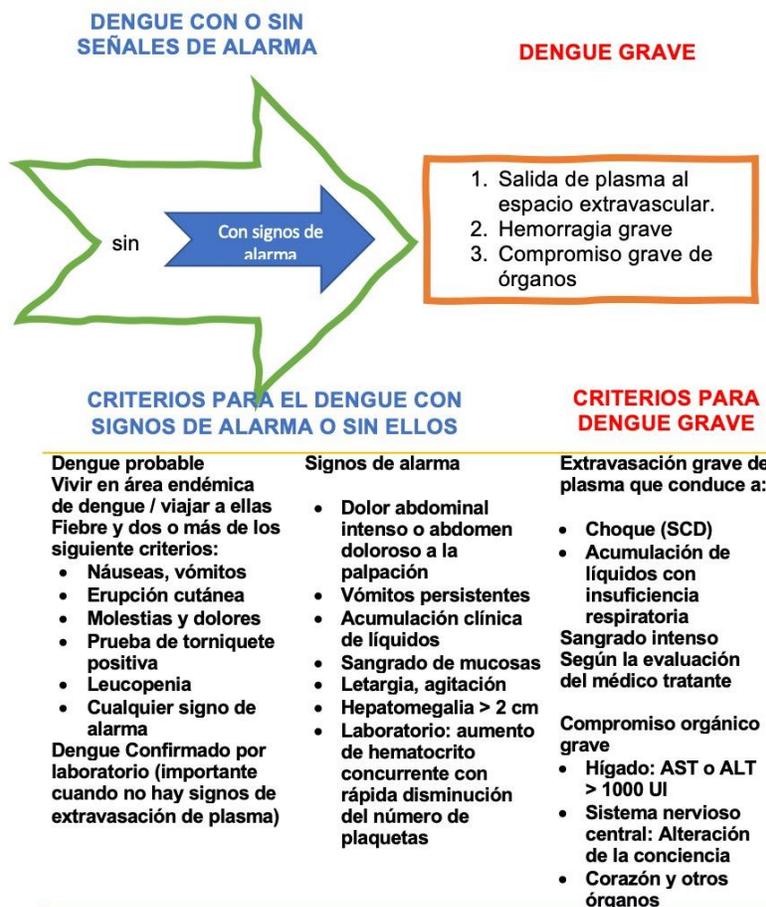
### 1.1.1. Definición de caso sospechoso

Está conformada por un aspecto clínico y un aspecto epidemiológico: “Enfermedad febril aguda con un máximo de siete días de evolución que presenta dos o más de los siguientes síntomas: dolor de cabeza, dolor retro-orbitario, mialgias, artralgias, postración o erupción cutánea. Con o sin la presencia de sangrado, leucopenia, y cualquier signo de alarma en un paciente que estuvo en los últimos 15 días en una región con presencia de *Ae. aegypti* y transmisión del virus del dengue”.<sup>6</sup>

## 1.2 Clasificación

En la actualización de la OMS del año 2009 en sus guías se clasificaba el dengue por la sintomatología del DENV agrupándolas en tres categorías: fiebre indiferenciada, fiebre por dengue y fiebre hemorrágica por dengue, además presentaba una clasificación adicional en cuatro grados, sin embargo al no presentar un cuadro clínico específico en todos los pacientes sintomáticos, decidieron clasificarlo de acuerdo a una serie de parámetros clínicos, de laboratorios o ambos dejando una diferencia en dengue no grave y grave.<sup>10</sup> (Ver Figura 1)

Figura No. 1 Clasificación de casos de dengue sugerida y niveles de seguridad



Elaborado por Juan Valladares con información de: Organization WH. Dengue guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control: new edition [en línea]. World Health Organization; 2009 [citado 20 de mayo de 2020]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/44188>

Este último con dos subgrupos: dengue con signos de alarma y dengue sin signos de alarma. Esta clasificación fue sugerida por expertos en Ginebra, Suiza, en el año 2008 y la OMS colocándola a prueba en 18 países. <sup>10</sup>

En la segunda actualización de las guías sobre dengue en el año 2015, la OMS hace modificaciones a esta clasificación debido a que se cuestionó su limitación para la vigilancia epidemiológica y su dificultad para aplicar a situaciones donde no se contaba con estudios de laboratorios, y el uso de esta no permitía definirlo desde el primer contacto o sospecha clínica sino al final cuando cumplía todos los criterios de clasificación. <sup>11</sup>

Luego de estudiar aproximadamente casi 2000 casos confirmados de dengue en ocho países de dos continentes los resultados del estudio sobre dengue y su control (Dengue and Control Study - multicountry study [DENCO]), se estableció dos formas de la enfermedad del dengue según su gravedad: dengue y dengue grave, esta clasificación era fácil de entender y eficaz en la vigilancia epidemiológica por la simplicidad y sencillez aplicable en el primer nivel de atención. El estudio DENCO identificó signos que estaban presentes antes de iniciar con la fase de gravedad, logró distinguir entre dengue grave y no grave con una sensibilidad y especificidad mayor del 95 %. <sup>6,11</sup> (Ver Figura 2)

### 1.2.1 Dengue sin signos de alarma (DSSA)

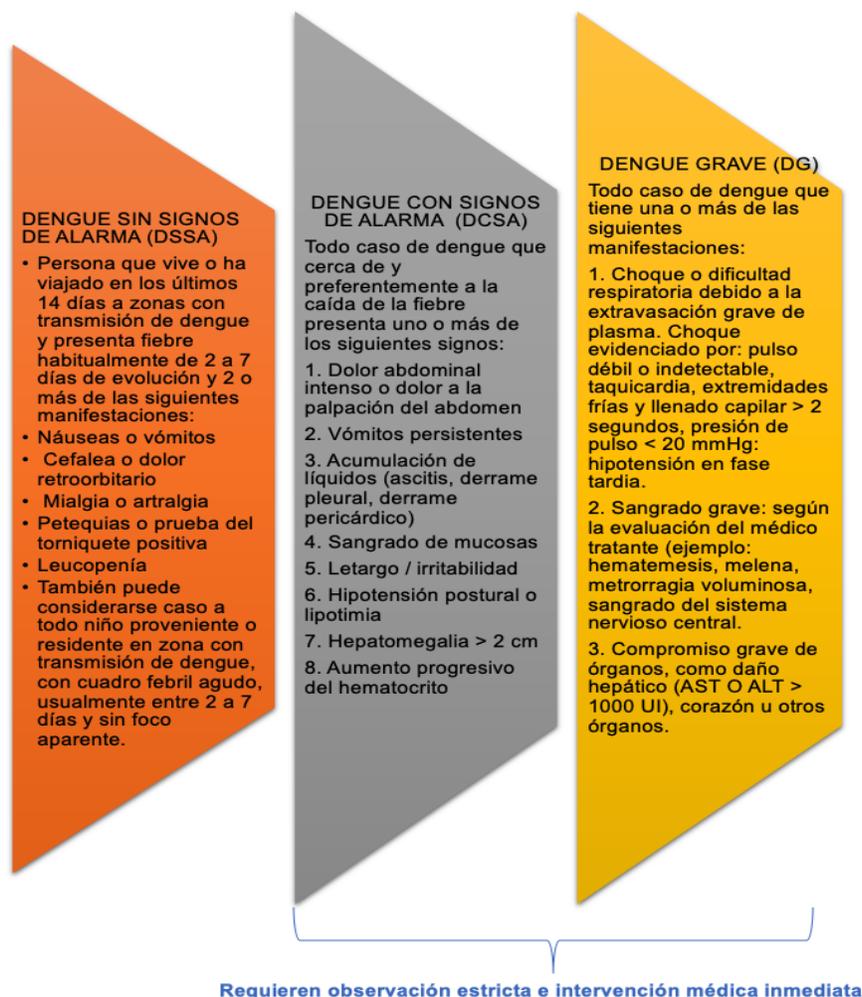
La OMS lo define como cualquier persona que vive en áreas endémicas o que en los últimos 14 días haya viajado a las áreas de transmisión de dengue, el síntoma más común es fiebre en los primeros 2 a 7 días asociado a dos de las siguientes manifestaciones: náuseas, vómitos, exantema, cefalea, dolor retro-orbitario, mialgia, artralgias, petequias, leucopenia y en paciente pediátrico que sea residente o que provenga de una área endémica con fiebre sin foco aparente entre 2 a 7 días de evolución. <sup>11</sup>

### 1.2.2 Dengue con signos de alarma (DCSA)

Todo caso que cercano a los días de caer la fiebre presenta uno o más de los siguientes signos mencionados: dolor a la palpación del abdomen, vómitos persistentes, acumulación de líquidos como ascitis, derrame pleural, derrame pericárdico, sangrado de mucosas, letargo o

irritabilidad, hipotensión postural, hepatomegalia y aumento progresivo del hematocrito. Todas estas complicaciones tienen que ver con la evolución natural de la enfermedad debido a que después de 2 u 8 días de incubación y en la fase crítica podemos identificar los signos de alarma de la enfermedad, según el estudio DENCO menciona que las características más evidenciadas en los pacientes fueron dolor abdominal intenso, el sangrado de mucosas, letargo y se presentaron 24 horas antes de que el dengue grave se manifestara.<sup>11,12</sup>

**Figura No. 2 Clasificación modificada de la gravedad del dengue, OPS/OMS**



Elaborado por Juan Valladares con información de: Pan American Health Organization, World Health Organization. Dengue: guías para la atención de enfermos en la región de las Américas [en línea]. Washington, D.C.:OPS; 2016 [citado 20 May 2020]. Disponible en: [https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/28232/9789275318904\\_es\\_p.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/28232/9789275318904_es_p.pdf?sequence=1&isAllowed=y)

### 1.2.3 Dengue grave (DG)

Es clasificado en pacientes que estén en peligro de muerte y puede presentar cualquiera de las siguientes formas: choque o dificultad respiratoria debido a extravasación de plasma, sangrado grave y compromiso de órganos importantes, esto tiene que ver con el proceso fisiopatológico de la enfermedad cuando aumenta la permeabilidad vascular y la hipovolemia no se trata oportunamente, ocurriendo del cuarto a quinto día de la enfermedad. <sup>11</sup>

## 1.3 Agente etiológico

### 1.3.1 Virus del dengue

Los DENV se caracterizan por ser pequeños e infecciosos y su inherente parasitismo intracelular, esto implica la necesidad de las funciones metabólicas y genéticas del huésped para sobrevivir. Se caracterizan por ser icosaedros, están conformados por membranas lipídicas (producto de la célula huésped), que contienen proteínas de membrana y envoltura. Dentro del virus hay un complejo riboproteico que contiene proteínas de cápside y el genoma viral, compuesto por una hebra de ácido ribonucleico (ARN) de sentido positivo que codifica un único polipéptido, formado por proteínas estructurales y no estructurales, encargadas del ensamblaje y replicación. <sup>13,14</sup>

#### 1.3.1.1 Clasificación

La familia flaviviridae está conformado por tres géneros: flavivirus, pestivirus y hepacivirus. Estos se caracterizan por poseer cualidades similares respecto a la morfología del virión, organización genómica y forma de replicación intracelular del virión. La mayoría de los 80 virus que conforman el género flavivirus son patógenos humanos transmitidos por vectores, los de mayor relevancia en el mundo son: el DENV, el virus de la encefalitis japonesa (JEV) y el virus de la fiebre amarilla. Entre los flavivirus de importancia regional o endémica se encuentran el virus del Nilo Occidental (WNV), el virus de la encefalitis de Murray Valley, el virus de la encefalitis de Saint Louis, y el virus de la encefalitis transmitida por garrapatas. <sup>13</sup> (Ver Anexo 5)

### 1.3.1.2 Estructura del virión

#### 1.3.1.2.1 Morfología y proteínas estructurales

El virión posee un diámetro aproximado de 40 a 50 nm, es esférico y posee una bicapa lipídica de membrana plasmática de la célula hospedadora, al cual se asocian tres proteínas virales: la proteína de envoltura (E), la proteína de cápside (C) y la proteína de membrana (M), proveniente de su proteína precursora de membrana (prM). Externamente los viriones están conformados por 180 copias de las proteínas M y E, respectivamente, estas se encuentran insertadas por medio de dominios antiparalelos a la superficie del virión y paralelamente se encuentra recubierto por homodímeros de proteína E. <sup>13,15,16</sup>

#### 1.3.1.2.2 Proteínas no estructurales

Las proteínas no estructurales (NS) NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4B y NS5 son multifuncionales, cumpliendo papeles directos o indirectos durante la replicación de ARN viral, sin embargo, estas funciones han sido definidas parcialmente. <sup>15,16</sup>

La glicoproteína NS1 se encuentra en la superficie celular o en el medio extracelular constituyendo un estímulo para la respuesta humoral, induciendo la generación de anticuerpos que proporcionan inmunidad protectora ya que activan el sistema de complemento. Su expresión por células infectadas proporciona un medio de protección, ya que induce citólisis inmunológica. Esta proteína estructural se detecta séricamente durante la fase aguda de la enfermedad, lo cual se ha correlacionado con mayor riesgo de DCSA y DG en pacientes pediátricos. <sup>16,17</sup>

Se ha demostrado que *in vitro* la NS2A promueve el ensamblaje y la replicación viral, este proceso aún no está bien definido. Por otro lado, la NS2B se une al retículo endoplásmico por medio de su componente hidrofóbico al complejo NS2B/NS3, el cual utiliza como cofactor de NS3 el dominio hidrofílico de NS2B. La NS3 conformada por un extremo N-terminal una proteasa y en el C-terminal varias actividades enzimáticas con funciones primordiales para la replicación viral. La proteína de mayor tamaño y la única polimerasa durante la replicación y transcripción es la NS5, y junto a la NS3 son las más conservadas en los cuatro serotipos de dengue, por tanto, son consideradas el blanco perfecto para algún futuro tratamiento. <sup>14,15,18</sup>

### 1.3.2 Vector del virus del dengue

El *Ae. Aegypti* es el mosquito vector transmisor de flavivirus de mayor relevancia a nivel mundial, se caracteriza por ser una especie endémica, termófila y con mayor afluencia en zonas tropicales y subtropicales del mundo, también se ha adaptado al ambiente urbano acoplándose a subsistir en hogares y sus alrededores. Es el principal vector del DENV, pero también es capaz de transmitir los virus Chikungunya, Zika y Nilo occidental. <sup>19</sup>

Este mosquito se originó en África y se desplazó rápidamente hacia América, se cree que esto se debe a los barcos de las primeras exploraciones hacia este continente. Actualmente, esta especie predomina en viviendas y sus alrededores. Este vector difícilmente se ubica a más de 100 metros de las viviendas. Sus huevos se caracterizan por resistir la desecación, permitiendo ser transportados hacia otras localidades. La sangre humana o de animales domésticos es el alimento del mosquito hembra, pero al igual que el mosquito macho también se puede alimentar de carbohidratos de las frutas y néctares de flores. Luego de alimentarse la hembra hace digestión en lugares oscuros durante 4 días, la alimentación y puesta de huevos sucede en las primeras horas del día. <sup>19</sup>

La mosquita hembra vuela contrario al viento en busca de olores y gases del huésped, por medio de receptores térmicos y táctiles se guía al sitio de alimentación. Los huevos son depositados por las hembras en las paredes de recipientes con agua limpia, la eclosión es estimulada por el agua alrededor del huevo, la larva sale al agua y en la fase de pupa se convierte en mosquito adulto. Las pupas no se alimentan solo permanecen flotando hasta que sucede la metamorfosis a mosquito, este período no supera los cinco días. <sup>19</sup>

Al picar al humano infectado, el mosquito hembra absorbe sangre en conjunto con el virus, este se replica en grandes cantidades, acumulándose en glándulas salivales hasta que el mosquito muere, aproximadamente su ciclo vital es de 6 a 8 semanas. El proceso por el cual el huevo pasa a ser mosquito adulto suele suceder en 10 días si las condiciones del clima son óptimas. <sup>19</sup>

Las características del mosquito *Ae. aegypti* adulto emergente son: color negro con diseños blanco-plateados acompañado por escamas en forma de “lira” en el dorso, mientras que

el *Ae. albopictus* (mosquito tigre) posee una línea longitudinal acompañado de anillado blanco y negro en los tarsos, tibias y fémures de las patas, se hace la salvedad que el *Ae. albopictus* es más oscuro que *Ae. aegypti*, en ambos los machos poseen antenas plumosas con maxilares alargados y las hembras pilosas con maxilares cortos. <sup>19</sup>

#### **1.4 Fisiopatología**

Las células dendríticas de la epidermis son las primeras células diana del virus al ser introducido en la piel, estas se encargan de presentar el virus al linfocito T, principalmente las células de Langerhans. Los monocitos y las células endoteliales cumplen la misma función al detectar los virus séricos, y activan principalmente los linfocitos CD4 y posteriormente los CD8. Inmunológicamente, el huésped puede presentar una respuesta protectora o un cambio homeostático que conduce al aumento excesivo de citoquinas y alteración de la respuesta TH1 a TH2 y transposición del índice CD4/CD8. <sup>20</sup>

La hemoconcentración en los casos graves el choque hipovolémico se produce por el aumento excesivo de citoquinas las cuales aumenta la permeabilidad vascular, produciendo salida de agua y proteínas hacia el espacio extravascular. Las alteraciones que ocurren en el endotelio, hepatocitos, miocardiocitos, neuronas, células tubulares renales se deben al aumento de apoptosis de linfocitos T en los primeros días de infección que compromete el sistema inmunológico del paciente. El dengue se caracteriza por trombocitopenia consecuencia de la destrucción de estas debido a un mecanismo inmuno-mediado. Las hemorragias no son producidas principalmente por la trombocitopenia, estas son de causas múltiples, como vasculares y de alteraciones de la coagulación. <sup>20</sup>

El virus junto a la NS1 se une al heparán sulfato del glicocálix, produciendo alteración en el filtrado de moléculas del plasma, por consiguiente, se produce hipoalbuminemia y proteinuria. La alta carga viral producida durante el DG conlleva a mayor daño del endotelio vascular y daño de la cascada de coagulación provocando disminución del plasma, shock y hemorragia. Esto se debe a pérdida de proteínas esenciales para la coagulación evidenciándose aumento del tiempo parcial de tromboplastina, disminución de fibrinógeno y poca activación procoagulante. <sup>6</sup>

El DENV produce aumento policlonal de linfocitos B, y conduce al aumento de la inmunoglobulina M (IgM), también se ha demostrado una reacción cruzada entre moléculas plaquetarias y los antígenos virales, por consiguiente, se aumenta la lisis y la agregación plaquetaria, esto explica la trombocitopenia en la fase aguda de la enfermedad que principalmente es producida por la activación del complemento. <sup>21</sup>

#### 1.4.1 Ciclo viral intracelular

El ciclo de producción de la partícula viral se divide en tres etapas: unión, entrada y replicación del ARN viral.

##### 1.4.1.1 Unión del virus del dengue a la célula

Tanto en la célula del mamífero como las del mosquito el virus entra gracias al contacto con algunas proteínas, y proteoglucanos de la superficie celular, las cuales median la ulterior endocitosis del virus. Se han descrito dos procesos de entrada del virus, el primero describe unión de complejos-anticuerpo, producto de concentraciones subneutralizantes de anticuerpos a células con receptores Fc mediante la porción Fc de la inmunoglobulina G (IgG). El otro mecanismo involucra la unión de la glicoproteína E del virus a la membrana celular. <sup>15,22</sup>

En los humanos, el DENV tiene tropismo por los monocitos, macrófagos, células dendríticas, queratinocitos y linfocitos CD4+ y CD8+, también se ha demostrado su preferencia por hepatocitos, endotelio, fibroblastos, neuronas y plaquetas. <sup>23</sup>

##### 1.4.1.1.1 Receptores celulares para el virus del dengue en humanos

Los receptores identificados en la superficie de la célula hospedadora son: proteínas susceptibles a tripsina, proteínas de pesos moleculares diversos 27 y 182 kDa, receptores de 37 kDa/67 kDa afines por laminina, receptores de manosa (MR) , proteína de shock térmico 90 (HSP90) y proteína de shock térmico 70 (HSP70), la proteína asociada al antígeno de diferenciación mielóide CD14 y la proteína regulada por glucosa GRP78 o también conocida como *immunoglobulin heavy chain-binding protein* (BiP). <sup>22</sup>

Las proteínas susceptibles a tripsina en los monocitos permiten la entrada a la célula del DENV, esto se demostró en monocitos expuestos a tripsina los cuales presentaron mayor afinidad por el DENV en comparación de los que no fueron expuestos, lo cual manifiesta la entrada a la célula vía el receptor Fc de la IgG, este último es resistente a la tripsina. <sup>24</sup>

En las células del sistema inmune presentes en la piel humana, específicamente las células dendríticas, las cuales contienen en su superficie celular el glicosaminoglicano heparán sulfato, que muestra mayor afinidad por la proteína E del DENV, facilita la entrada del virus, esta unión ocurre entre la lectina de unión a ICAM3, DC-SIGN o CD209, y los residuos de manosa de la Asn 67 de la proteína E. <sup>25</sup>

Las células hepáticas Hep-G2 poseen en sus superficies celulares receptores de alta afinidad de laminina de 37/67 kDa y proteína regulada por glucosa GRP78 (BiP) las cuales funcionan como receptores del DENV 1 y 2, respectivamente. Las proteínas HSP70 y HSP90 localizadas en la superficie celular e intracelular de hepatocitos Hep G2, macrófagos y la línea celular SH-SY-5Y (neuroblastoma humano) poseen afinidad a la proteína E del DENV 2. <sup>26-28</sup>

Los MR son proteínas de múltiples dominios uno rico en cistina el cual tiene actividad de lectina y uno con azúcares sulfatados, el dominio de fibronectina tipo II que se une al colágeno y posee ocho dominios de lectina tipo C que tiene mayor afinidad por manosa, fucosa y N-acetil glucosamina. A diferencia de otros receptores el MR se une bacterias (Ej. *Mycobacterium Tuberculosis*), hongos (*Pneumocystis Carinii*) y virus como el dengue, esta unión se da entre dominio de lectina tipo C del MR y los glicanos de la proteína E del DENV. <sup>29</sup>

Los receptores de superficie *Dendritic Cell specific ICAM3-grabbing non-integrin molecule* (DC-SIGN;CD209) de las células dendríticas el cual interactúa con las glucoproteínas del DENV permitiendo la entrada a la célula hospedadora. <sup>30</sup>

Algunos glucoesfingolípidos de la membrana celular como el neolactotetraosilceramida (nLc4Cer), aislado en la línea celular de eritroleucemia humana K562, se unen a los cuatro serotipos de DENV, sin embargo, el serotipo 2 tiene mayor afinidad a los residuos de disacárido

terminal no reductor Gal $\beta$ 1-4GlcNAc $\beta$ 1- de la superficie celular. El descubrimiento de estas moléculas ha sido la base para el estudio de los oligosacáridos multivalentes de neolactotetraosil como inhibidores competitivos para evitar la unión del DENV 2 con la célula hospedadora.<sup>31</sup>

El DENV 4, ha demostrado gran afinidad a partículas de 74 a 44 kDa, localizadas en superficies de células Vero, dichas partículas funcionan como correceptores para el receptor de heparán sulfato. También se ha identificado partículas de 29, 34 y 43 kDa en células endoteliales humanas, las cuales muestran mayor afinidad por el DENV 2. Una partícula de 65 kDa sensible a tripsina fue aislada en células de neuroblastoma humano, esta partícula es un posible receptor para el DENV 2.<sup>32-34</sup> (Ver Anexo 6)

#### 1.4.1.1.2 Receptores celulares para el virus del dengue en el vector

En los receptores del mosquito *Aedes* la mayoría son proteínas, el receptor mejor caracterizado en células C6/36 (línea celular de *Ae. albopictus*) y células CCL-125 (línea celular *Ae. aegypti*) es el Prohibitin, una proteína de 35 kDa, la cual al ser inhibida por anticuerpos detiene la replicación de DENV. También se han identificado proteínas de 40 a 45 kDa en la superficie de células C6/36 capaces de unirse al DENV 4. Se ha identificado el receptor de laminina en células de mosquitos el cual es afín a las proteínas E del DENV 3 y 4 pero no al 1 y 2. Además existen dos proteínas de 67 a 80 kDa llamadas R67 y R80, respectivamente, estas fueron aisladas en células intestinales y células C6/36 de *Ae. aegypti* y han demostrado gran afinidad para unirse a la proteína E del DENV.<sup>34</sup> (Ver Anexo No.7)

#### 1.4.1.2 Entrada del virus del dengue a la célula

Posteriormente al acontecer la unión del virus a la gran variedad de partículas que cumplen la función de receptores, la partícula viral es internalizada por varios mecanismos como endocitosis mediada por clatrina y no dependiente de clatrina como: endocitosis mediada por caveolina y la macropinocitosis, estos procesos dependen del tipo de célula hospedadora y el serotipo del virus.<sup>34</sup>

#### 1.4.1.2.1 Endocitosis dependiente de clatrina

El proceso mediante el cual se produce invaginaciones en la membrana celular, formando vesículas que transportan moléculas extracelulares se denomina endocitosis. Este proceso suele clasificarse de acuerdo con el tipo de molécula que internaliza (virus, ligandos, etc.), el componente que cubre la vesícula (clatrina, caveolina, etc.), el uso de GTPasas y la ayuda del citoesqueleto de actina.<sup>35</sup>

#### 1.4.1.2.2 Endocitosis dependiente de caveolas

La proteína de membrana plasmática encargada de formar las caveolas se conoce como “caveolina”, se ha identificado como componente de membrana en el aparato de Golgi, mitocondrias, retículo endoplasmático, membranas vesiculares y núcleos. Existen tres isoformas de esta proteína de gran similitud entre sí, con dominios citosólico N y C terminales, oligómero y de andamiaje. De los tres tipos de caveolina, la tipo 1 es la más estudiada, esta molécula de 178 aminoácidos a diferencia de la clatrina, no necesita proteínas accesorias para anclarse a la membrana ya que es una proteína integral asociada a microdominios ricos de colesterol y esfingolípidos, llamados balsas lipídicas. Al igual que la clatrina esta proteína forma oligómeros que cubren las vesículas endocíticas y luego son liberadas al citoplasma por la GTPasa dinamina. Este proceso independiente de clatrina ha sido descrito en células vero y C6/36 expuestas al DENV 2.<sup>34-36</sup>

#### 1.4.1.2.3 Macropinocitosis

Esta vía de endocitosis se caracteriza por remodelación de grandes extensiones de la membrana plasmática consecuencia de cambios en el citoesqueleto de actina que producen internalización de fluidos y partículas extracelulares en vacuolas conocidas como macropinosomas. Los cambios en la actina del citoesqueleto son producidos por la activación de la cinasa PAK1, activada por GTPasas Rac y Cdc42. La cinasa PAK1 es imprescindible para el cierre del macropinosoma, ya que fosforila serinas y treoninas y activa a la proteína CtBP1. Todos los serotipos de dengue utilizan este mecanismo, sin embargo, los estudios en células Vero han demostrado mayor preferencia por la endocitosis mediada por clatrina.<sup>34,36</sup>

## 1.4.2 Replicación del ARN viral

Según Lindenbach y Rice, una vez se concluye la entrada del virus al hospedador, se libera la nucleocápside viral al citoplasma esto se debe a que el pH dentro de las vesículas lisosomales favorece a la fusión de la membrana viral con la vesicular. En el citoplasma el ARN monocatenario de polaridad positiva, codifica 3 proteínas estructurales y 7 proteínas no estructurales en el orden 5'-C-prM-E-NS1-NS2A-NS2BNS3-NS4A-NS4B-NS5-3'. Después se generan copias de las hebras negativas del molde de ARN, a su vez constituyen el molde para nuevos ARN viral, este proceso es mediado por la ARN polimerasa viral y las proteínas no estructurales, probablemente también participen las proteínas celulares. <sup>16,18</sup>

## 1.5 Período de transmisión

### 1.5.1 Transmisión por vectores

Por lo general, mientras el paciente se encuentra febril es probable transmisor del virus al vector si sufre una picadura de este. El mosquito hembra posterior a la ingesta de sangre infectada, presenta invasión por el DENV en las células epiteliales del intestino medio, a través de la circulación llega a las glándulas salivales, estableciéndose una diseminación sistémica durante 8 a 12 días. Esto se conoce como período de incubación extrínseco. <sup>10,37</sup>

Continúa así un ciclo durante toda la vida del mosquito en la que será capaz de transmitir el agente infeccioso al producir picaduras sobre las personas. Se prolonga el ciclo de transmisión hacia otros mosquitos que no estaban infectados para expandir los contagios, debido a que personas que están asintomáticas y las sintomáticas portan en su sistema el DENV a los 4 y 5 días del inicio de la enfermedad, hasta 12 días como máximo. El período de incubación extrínseco se puede alterar por diversas situaciones, como las condiciones ambientales y climáticas, particularmente la temperatura. Así como la susceptibilidad de la inmunidad del huésped entre otros factores individuales, y otros que podrían influir, lo cual se discute más adelante en factores de riesgo. <sup>1,10</sup>

### 1.5.2 Transmisión vertical

La transmisión vertical es infrecuente, sin embargo, hay casos reportados en varios países donde la enfermedad es endémica. En el año 1991, en la Polinesia Francesa se reportaron 5 casos de neonatos con madres IgM (+), indican asociación entre infección por DENV 3 y aparición de síntomas a los 4 a 6 días de nacidos. Thaithumyanon et al en 1994 reportaron otro caso, se menciona en sus conclusiones la asociación entre DENV y su transmisión durante el parto. A partir de entonces han existido una serie de reportes de casos en diferentes países.<sup>38,39</sup>

En Latinoamérica existen reportes de casos desde el año 1994, Fernández et al reportaron en Cuba 4 casos por transmisión vertical, ese mismo año Figueiredo et al concluyen en su estudio la existencia de transferencia transplacentaria de anticuerpos de la madre al feto, en las 10 madres y recién nacidos se encontró IgM e IgG (+). Romero et al reportaron en el año 2015, 7 casos que ocurrieron entre los meses de noviembre y diciembre del año 2011 en México, 4 con antígeno viral NS1 (+) y 3 con IgM (+). En el año 2017, Manzano et al publicaron el caso de un recién nacido que presentó síntomas al segundo día de vida con trombocitopenia severa (17 900 plaquetas/uL), aumento de proteína C reactiva, antígeno viral NS1 e IgG (+), quien evolucionó favorablemente.<sup>38-40</sup>

En el año 2009 ocurre el primer reporte de transmisión vertical de Centroamérica, Carrasco et al en este caso describe que la madre del paciente presentó el cuadro agudo por dengue durante el trabajo de parto y se confirmó la infección en el recién nacido por ELISA (Enzyme-Linked InmunoSorbent Assay) IgM. Destacan la limitante de no haber realizado aislamiento del virus utilizando RT-PCR (Reacción en Cadena de la Polimerasa) debido a no poseer este recurso en el centro hospitalario mientras se encontraba internado el paciente del caso.<sup>41</sup>

La transmisión vertical del dengue es una patología poco estudiada, no cuenta con literatura específica. Debería tenerse en cuenta en países endémicos ante la presentación de mujeres embarazadas con clínica sospechosa de dengue, y cercanas al término. Aunque también se ha discutido sobre la posible influencia y efectos adversos del dengue sobre el feto en cada uno de los trimestres del embarazo.<sup>40</sup>

## 1.6 Manifestaciones clínicas

La presentación de la enfermedad es variable en el aspecto clínico, desde una forma asintomática hasta manifestaciones de gravedad, o ser un cuadro febril indiferenciado. La evolución de la sintomatología constituye un reto para el personal de salud que se ocupa de su manejo, puesto que no se puede determinar el desenlace que tendrá, con frecuencia se describe como impredecible; el paciente podría resolver en recuperación o evolucionar a dengue grave hasta resultados en muerte. En el grupo de la población pediátrica, especialmente los neonatos y lactantes, realizar el diagnóstico podría dificultarse debido a que en su mayoría presentan síntomas inespecíficos. La asociación de factores de riesgo y características epidemiológicas del paciente orientan la noción diagnóstica.<sup>6,37</sup>

Antes de iniciar con los síntomas, el tiempo de incubación dura entre 4 a 10 días, la evolución del dengue se da en tres fases, tras el inicio súbito de los síntomas: febril, crítica y de recuperación como se menciona anteriormente.<sup>42</sup>

### 1.6.1 Fase febril

Comienza al presentarse los primeros síntomas repentinos como la fiebre, que puede ser bifásica. Dura de 2 a 7 días y se acompaña por otras manifestaciones: enrojecimiento facial, eritema, artralgias, mialgias, cefalea, dolor retro-orbitario, dolor corporal generalizado, anorexia, náuseas, vómitos, y a veces con rash macular. En niños hay fiebre alta y son menos sintomáticos que los adultos en esta fase. Puede encontrarse hiperemia de orofaringe y sin referir dolor.<sup>1,6,42</sup>

La fiebre marca el comienzo de la enfermedad, de inicio súbito llegando a los 39 a 40 °C, remite después del tercer día. Generalmente es poca la respuesta a los antipiréticos. Personas con reinfección tienen un período febril más breve.<sup>6,37</sup>

Las manifestaciones en piel ocurren hasta en un 80 % de los pacientes. Debido a vasodilatación capilar aparece eritema facial leve que podría pasar desapercibido en el paciente y ocurrir antes de instaurada la fase febril, o concordar con su inicio. El rash característico maculopapular o escarlatitiforme generalizado se manifiesta entre el tercer y cuarto día de esta

fase, se puede evidenciar en la región palmo-plantar. Hay también presencia de hemorragias menores como petequias y equimosis en sitios de punción. <sup>2,6,43</sup>

Se han reportado síntomas en mucosas, como inyección conjuntival y vesículas en el paladar blando. Pueden ocurrir hemorragias leves en mucosas: epistaxis, gingivorragia. En mujeres en edad fértil podría presentarse hemorragia vaginal. No es usual en esta fase, pero puede suceder hemorragia gastrointestinal. <sup>1,43</sup>

Se describe la cefalea como holocraneana e intensa, el dolor retro-orbitario que empeora con movimientos oculares y se relaciona con fotofobia. Las artralgias están en pequeñas y grandes articulaciones, y puede afectarse los huesos largos. La región lumbar y miembros inferiores son los sitios más frecuentes de mialgias. <sup>6</sup>

Durante la exploración del abdomen en la palpación se puede evidenciar hepatomegalia dolorosa. Podría encontrarse bradicardia; la fiebre no altera la frecuencia cardíaca. En adultos hay síntomas más frecuentes en ocurrencia: cefalea, melena, petequias, dolor retro-orbitario, artralgias, mialgias, náuseas y vómitos; comparando con el grupo de pacientes pediátricos donde es más habitual evidenciar epistaxis, oliguria y hepatomegalia <sup>1,6,42</sup>

La mayoría de los pacientes mejoran significativamente después de esta fase, pero podrían existir complicaciones como deshidratación, y la fiebre alta en pacientes pediátricos conducir a convulsiones. No es posible reconocer en esta fase si el paciente tendrá favorable evolución o si habrá complicación hacia dengue grave. <sup>2,6</sup>

### 1.6.2 Fase crítica

Con el inicio de esta fase hay aumento de la permeabilidad capilar alrededor de los días 3 a 7 de iniciados los síntomas, evidenciado con el incremento del valor de hematocrito por hemoconcentración. Puede coincidir con el momento de la defervescencia. <sup>6,10,42</sup>

El período de extravasación de plasma por lo general dura 24 a 48 horas, y puede relacionarse con manifestaciones hemorrágicas: petequias, equimosis, epistaxis, gingivorragia, metrorragia o hipermenorrea en mujeres en edad fértil, aunque pueden ser principalmente de origen gastrointestinal como hematemesis y melena, también podrían ocurrir en otros sitios como pulmón o sistema nervioso central. Se podría evidenciar la presencia de derrame pleural, ascitis y edema generalizado. <sup>2,6,42</sup>

La evolución de la permeabilidad capilar con tendencia al aumento empeora el cuadro clínico, llevando a pérdida de más volumen plasmático y a signos de alarma. Al no existir restauración de volemia prematuramente el organismo presenta signos clínicos de hipoperfusión tisular y choque hipovolémico. Los pacientes manifiestan dolor abdominal intenso, palidez, piel fría, agitación, insomnio, disnea, pulso rápido y débil. La presentación de dengue en niños puede ser asintomático o polisintomático; se ha observado además que son más susceptibles a desarrollar shock explicado por su microvasculatura más permeable. <sup>2,37</sup>

#### 1.6.2.1 Signos de alarma

Antes de instaurado el choque se dan signos de alarma que anteceden al deterioro clínico del paciente. <sup>2,6</sup> (Ver Figura 1)

El incremento del valor de hematocrito, el estrechamiento de la presión arterial diferencial, y disminución de presión arterial media, indican la gravedad de la extravasación del plasma. Al establecerse el choque y si se mantiene por tiempo prolongado o recurrente, conduce a hipoperfusión tisular, deterioro progresivo de los órganos, acidosis metabólica y coagulopatía de consumo. Las manifestaciones hemorrágicas son menos frecuentes en niños, comúnmente relacionadas con shock profundo y prolongado. Al contrario de pacientes adultos que podrían tener hemorragias graves con signos menores de fuga capilar. <sup>2,6</sup>

Hay afecciones graves que incluye varios órganos: falla hepática, miocarditis y hemorragia profusa. En niños mayores y adultos con infección por virus heterólogo se presentan casos más severos de dengue. Se han descrito en pacientes con dengue casos de falla renal, incremento en valores de creatinina, daño renal agudo, proteinuria, glomerulopatía, síndrome urémico hemolítico y síndrome nefrótico. En un poco porcentaje del 3 a 6 % de casos con dengue las

manifestaciones neurológicas, aunque son infrecuentes, se han presentado y evidenciado: encefalopatía, encefalitis, síndrome de Guillain-Barré, mielitis transversa y encefalomielitis diseminada aguda.<sup>2,6,37</sup>

Un estudio retrospectivo realizado en un centro de tercer nivel de atención en la India entre el 1 de agosto del año 2012 al 31 de enero del año 2015. Evaluaron expedientes de 254 pacientes entre 0 a 12 años con la finalidad de estudiar el perfil clínico y manifestaciones atípicas del dengue. El 62.3 % de los pacientes presentaron dengue no severo y el 37.4 % dengue severo. Las manifestaciones atípicas se encontraron en el 41.7 % (106 casos) de los pacientes del estudio, las más reportadas fueron linfadenopatía 41.7 %, esplenomegalia 21.2 %, fiebre bifásica 18.1 %, hepatitis 11.4 %, diarrea febril 6.3 %, shock refractario 2.4 % y alteración de la conciencia 1.9 %. Otras manifestaciones atípicas que se han evidenciado incluyen colecistitis acalculosa, hipertensión portal, apendicitis, síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), miocarditis, miositis, derrame pericárdico, taquicardia supraventricular paroxística, síndrome hemogacítico y coagulopatía intravascular diseminada (CID).<sup>44</sup>

En ocasiones los pacientes mejoran con el descenso de la temperatura, son quienes se denominan casos de DSSA. Finalizada la fase febril, en cambio otros pacientes progresan a fase crítica sin desaparición de fiebre, la cual cederá varias horas después. Es importante ante esta situación evaluar los signos de alarma y los valores de hematología completa para determinar el inicio de la fase crítica y extravasación del plasma.<sup>2</sup>

### 1.6.3 Fase de recuperación

Al finalizar la fase crítica que dura de 2 a 3 días, y superar la alteración de la permeabilidad capilar que tiene corta duración de 48 a 72 horas en promedio, simultáneo a la recuperación clínica del paciente y restablecimiento de valores de plaquetas. El paciente mejora su estado general, regresa el apetito y alivian las molestias gastrointestinales, el estado hemodinámico se estabiliza e incrementa la diuresis. Hay reabsorción paulatina del líquido extravasado que pasa del espacio extravascular al intravascular.<sup>6,42</sup>

Luego de 3 a 6 días desde el inicio de la fase febril aparece un segundo rash de características maculopapular, cuando estas tienen aspecto confluyente y entre ellas hay áreas

redondeadas blancas se les ha descrito como “islas blancas en un mar rojo” lo cual es muy pruriginoso. El patrón de aparición se da en región del abdomen, tórax, cara y extremidades. En esta fase se debe vigilar en el niño la diuresis principalmente si presenta alguna comorbilidad de tipo cardíaca o nefropatía. <sup>2,42,43</sup>

## 1.7 Diagnóstico diferencial

Debido a la clínica inespecífica al iniciar la enfermedad el dengue se puede confundir con otras enfermedades febriles, especialmente durante la fase febril. Es importante la ubicación geográfica del paciente para relacionar las enfermedades endémicas del área y los posibles diagnósticos. Según la fase de la enfermedad se pueden sugerir diferenciales. En una etapa temprana de la fase febril al evidenciar orofaringe congestiva y dolorosa podría vincularse a faringitis estreptocócica o de otra causa; exantema en la cara con parvovirus B19. En etapa tardía de la fase febril al presentar vómitos y dolor abdominal el paciente se relaciona el cuadro con gastroenteritis aguda; al observar rash, realizar laboratorios y evidenciar leucopenia en pacientes lactantes se considera un exantema súbito. <sup>6,10,42</sup>

En general se pueden clasificar los diagnósticos diferenciales según la clínica presentada por el paciente: <sup>6,10,42</sup>

- Síndrome febril: principalmente chikungunya y zika. Enfermedades que afectan vías respiratorias y digestivas de origen viral como influenza, paludismo, fiebre tifoidea, leptospirosis.
- Síndrome febril-exantemático: principalmente chikungunya y zika (aumenta probabilidad si se habita en zona de riesgo); otras enfermedades como sarampión, rubeola, escarlatina, mononucleosis infecciosa, eritema infeccioso y enterovirus.
- Síndrome febril-hemorrágico: fiebre amarilla, malaria grave, infección por hantavirus, leptospirosis.
- Pacientes febriles y con dolor abdominal: abdomen agudo considerando sus múltiples causas.
- Se deben considerar causas infecciosas (como descritas anteriormente); y no infecciosas: farmacodermias, enfermedad de Kawasaki, púrpura trombocitopénica idiopática, leucemias, vasculitis y colagenopatías.

El dengue como enfermedad sistémica necesita del huésped y el vector, de los cuales se dio a conocer el ciclo de vida que influye en la transmisibilidad del virus, donde la población pediátrica es la mayor afectada por su inespecificidad en la sintomatología. Sin embargo, conocer la clasificación de la enfermedad y la identificación de los signos de alarma mejoran el pronóstico, aunque también se puede orientar el diagnóstico con ayuda de información epidemiológica del paciente. Es importante reconocer que históricamente el dengue ha afectado en su mayoría a este grupo de la población, lo cual se discutirá a continuación.

## CAPÍTULO 2. SITUACIÓN DEL DENGUE

### SUMARIO

- Historia del dengue
- Epidemiología
- Factores de riesgo

Se detallan antecedentes históricos del dengue a nivel mundial y en Guatemala desde los datos más antiguos que hay en la bibliografía, y el origen de este término utilizado en la actualidad con el que se conoce a la infección, también sobre la epidemiología de la enfermedad para brindar un panorama general, de la región de las Américas, los datos de Europa y Asia con finalidad de contraste con el primer continente mencionado. Adicionalmente se exponen las condiciones que influyen como factores de riesgo que contribuyen para adquirir la enfermedad denominados biológicos, ambientales y sociodemográficos.

#### 2.1.1 Etimología

Desde el año 1823, existe una teoría que trata de explicar el origen de la palabra dengue, indicando que proviene de una frase en lengua swahili “*Kadinga pepo*” atribuyéndole a un fantasma la enfermedad. Esto fue debido a esclavos originarios de África Occidental que dieron a conocer términos como “*dinga*” o “*dyenga*” en América para referirse a epidemias que ocurrían en sus tierras. Con los años se originó la palabra “dengue” en castellano relacionándolo además con el homónimo del swahili “*Ki denga pepo*” (cuyo significado es el de un ataque repentino causado por un “espíritu malo” que ocasiona fiebre y calambre), lo cual relata el padecimiento de un paciente con las artralgias características del dengue. <sup>45,46</sup>

#### 2.1.2 Aspectos relevantes en la historia del dengue

Las dos especies de mosquitos transmisores del dengue, *Ae. aegypti* y *Ae. albopictus* son considerados invasores por colonizar lugares distintos a su sitio originario. Proveniente de África el *Ae. aegypti* invadió la región del Nuevo Mundo entre los siglos XV al XVII a través de transportes marítimos con esclavos. En contraste con el *Ae. albopictus* que tiene sus orígenes en el Oriente e India, y que hace más de mil años se propagó al oeste hasta islas Mauricio, las Seychelles y Madagascar; llegó a las islas del Pacífico Sur un centenio de años previo a su ingreso al Nuevo Mundo por medio de barcos que transportaban carga. <sup>47</sup>

En la historia hay un registro del primer probable caso de dengue, encontrado en una enciclopedia médica china de la Dinastía Jin de 265 a 420 D.C, en el cual se relaciona “agua venenosa” al vuelo de insectos, siendo el primer indicio de casos de dengue en la humanidad. No es hasta el año 1789 donde se conoce el primer reporte de caso por el Dr. Benjamín Rush, quien utiliza el término “fiebre rompehuesos” debido a la sintomatología caracterizada por mialgias y artralgias, describió el caso de un paciente con fiebre de dengue en Filadelfia, Estados Unidos durante una epidemia en el año 1780. Se dice que hubo en forma sincrónica epidemias en Asia, África y América del Norte en el transcurso del año 1781. <sup>46,48-50</sup>

En datos históricos que presentó la OPS indican que la enfermedad pudo haberse presentado por vez primera en el año 1635 en Martinica y Guadalupe. Según Carlos Finlay, médico y científico cubano, la enfermedad y el vector ambos son autóctonos de América, él indicó en el año 1881 que el *Ae. aegypti* era transmisor de la Fiebre Amarilla, permitiendo ampliar el interés de su estudio a otros investigadores para más enfermedades causadas por vectores. <sup>46</sup>

A lo largo de los próximos cien años después de reportado el primer caso en Filadelfia, hubo cuatro epidemias en países del Caribe y la costa atlántica de Estados Unidos. Ocurre la primer epidemia de dengue en el año 1827, la segunda que abarcó ciudades como La Habana y Nueva Orleans en el año 1848. La tercera sucedió también en el Caribe: Cuba, Bermudas, Panamá, Puerto Rico, Islas Vírgenes y Venezuela en el año 1879 y una cuarta en el período entre 1897-1899. También hay registrados datos de epidemias en Brasil durante 1846-1848 y 1851-1853. <sup>46,49</sup>

El naturista australiano Thomas Bancroft a inicios del año 1900 fue quien dio las primeras pautas gracias a sus investigaciones para asociar al mosquito *Ae. aegypti* como el vector responsable de transmitir el dengue. En el transcurso de la primera mitad del siglo XX, hay registros de cuatro epidemias ocurridas en las mismas localizaciones que las anteriores, la última acontecida durante los años 1941-1946 incluyendo ciudades como el estado costero del sureste de Texas en Estados Unidos, varias islas del Caribe entre ellas Cuba, Puerto Rico y Bermuda, además en México, Panamá y Venezuela. <sup>49,50</sup>

A partir de la Segunda Guerra Mundial, los casos por dengue se han reportado en todos los continentes cada 1 a 30 años, con la característica de aparición intermitente a nivel de todo el mundo. Justificado y explicado por el hecho del traslado del mosquito y consigo del DENV por las tropas, quienes se movilizaban a cada parte del globo terráqueo. Dejando epidemias en diversos lugares, con cuadros clínicos de fiebre alta, artralgias y mialgias. Se observaron casos de formas graves de dengue en el mundo, y casos con complicaciones hemorrágicas y por shock que aparecieron en el sudeste de Asia en el año 1945.<sup>46, 49,51</sup>

Hacia el año 1950 inicia la pandemia por dengue, al finalizar la guerra. En 1953 el DENV 2 se identifica por primera vez en América en la isla de Trinidad. Durante ese año y el siguiente se aisló el mismo serotipo en más personas en el mismo lugar, a pesar de no existir notificaciones de la enfermedad durante ese período en la zona.<sup>46,49</sup>

Otro antecedente en la historia ocurrido en Manila, Filipinas en el año 1953 relata la existencia de una aparente nueva enfermedad cuya sintomatología incluía hemorragias, shock y elevada mortalidad, tenía a los niños como grupo principal de afección. La llamaron la Fiebre Hemorrágica Filipina, para distinguirla de otras patologías que acontecían en otros países como Corea y Taiwán, donde pacientes con dengue en la misma forma manifestaban hemorragias y shock. Luego del año 1954 y la epidemia en Filipinas, se produjeron otras en una ciudad de Tailandia, Bangkok en 1958, al presentar las mismas características que la ocurrida en Filipinas, el Rey de Tailandia solicitó apoyo por sospecha de brote de la enfermedad filipina. Posteriormente se observa la misma tendencia en Singapur en el año 1960.<sup>45</sup>

Después de casi 20 años sin reportes de casos el Caribe notifica un brote en 1963 por DENV 3 en Jamaica, Puerto Rico, islas de las Antillas Menores y Venezuela. Otra epidemia ocurrió entre 1968-1969 en el Caribe y Venezuela, evidenciando el aislamiento del DENV 2 mayormente, así como DENV 3 en algunas islas. En el período entre 1956 y 1979 resalta la propagación evidente del DENV en países de Asia Sudoriental y del Pacífico Occidental, destacándose por la elevada morbilidad y mortalidad ocasionada. Solamente en esta región y durante esos años hubo reportados más de 250 000 hospitalizados y 12 000 muertes, siendo los niños los más afectados.<sup>45,49</sup>

Como se ha mencionado a través de la historia, el dengue abarcó gran cantidad de puntos a nivel mundial desde entonces y para el año 1975 era el responsable de defunciones, particularmente en la población pediátrica. Hacia el año 1977 habían ocurrido varios brotes, siendo reconocidos el DENV 2 y DENV 3 como los causantes en el Caribe y el norte de Sudamérica. A inicios de este mismo año, en Jamaica se conocieron casos por DENV 1 por un brote en este país, con gran probabilidad de su importación desde África. Desencadenando más brotes a través de casi todas las islas del Caribe, diseminándose hasta Sudamérica en 1978 afectando países como Guyana Francesa, Venezuela y Colombia, donde sólo en este país y esta década hubo casi 1.5 millones de casos. <sup>45,49,50,52</sup>

Centroamérica fue alcanzado en el mismo año que Sudamérica por una serie de brotes comenzando por Honduras, seguidos de El Salvador, Guatemala y Belice. Al finalizar este año, el DENV 1 ya se encontraba en México donde ocasionó epidemias en varios de sus estados entre los años 1979 y 1980. Incluso la epidemia afectó al estado de Texas, Estados Unidos en el segundo semestre del año 1980. Desde la década de 1980, la enfermedad se ha considerado una epidemia común. Aparecieron grandes brotes por DENV 1 en países de Sudamérica donde nunca se habían reportado casos, o dónde transcurrían décadas sin su presencia: Brasil, Bolivia, Paraguay, Ecuador y Perú. En este último país mencionado también se aisló durante la epidemia DENV 4. <sup>49-52</sup>

La epidemia ocurrida en Cuba en 1981 marcó una nueva etapa en donde la región de las Américas veía esta enfermedad como la más frecuente de las arbovirosis que la afectarían, siendo una problemática de salud pública hasta la actualidad. La magnitud de los daños causados por el DENV 2 tuvo características muy virulentas en Cuba, donde provocó la epidemia de lo que se denominaba “dengue hemorrágico”. De las 158 defunciones registradas debidas al síndrome de choque por dengue, 101 correspondieron a niños. Es un antecedente para la historia del dengue que dejó terribles consecuencias y como lo indica Villatoro “este hecho ha sido considerado el evento más importante en la historia del dengue en América.” <sup>45,52,53</sup>

A partir del año 1995 tenía una distribución similar a la malaria. Al iniciar el año 2000 ya se encontraba en segundo lugar entre las enfermedades transmitidas por mosquitos, seguido de malaria. <sup>45</sup>

### 2.1.3 Historia del dengue en Guatemala

Se conoce que el mosquito se encuentra en el país desde el año 1852 en el departamento de Escuintla, en esa época hubo casos de fiebre amarilla, sin embargo, no se deja de considerar la posibilidad que también hubiese casos de dengue. Varios proyectos surgieron para erradicar enfermedades tropicales, incluyendo el dengue gracias a la *United Fruit Company*, quienes identificaron en sus trabajadores temporales de los sectores bananeros el riesgo a infectarse por la enfermedad febril. Agregando las condiciones laborales en un entorno expuesto a químicos tóxicos que implicaba otro riesgo. <sup>53</sup>

El punto de ingreso del mosquito se sospecha que ocurrió a través del puerto de San José, venía de barcos provenientes del Caribe donde la enfermedad provocaba brotes. Es en el año 1957 donde acontece una reinfestación en Escuintla por *Ae. aegypti* y aparecen casos de fiebre amarilla. Debido a las condicionantes de este departamento que favorecen la supervivencia del vector, conforme pasaron los años se extendió su aparición a otros sitios. El crecimiento del área urbana incrementó al mismo tiempo que la diseminación del mosquito, a pesar de las medidas preventivas que se tomaron y lograron por 4 años evitar contagios por dengue. Mas no fue suficiente el esfuerzo debido al crecimiento poblacional y con ello, la acumulación de los desechos que benefician al ciclo de vida del vector. <sup>53</sup>

Hacia 1972 se publica en un informe de Agencia de Cooperación Internacional del Japón (JICA) que reporta la difusión a nivel de gran parte del territorio de Guatemala del *Ae. aegypti*. También se habla de su adaptación a sitios donde no se esperaba encontrarlos habitualmente, por arriba de los 1600 metros sobre el nivel del mar. En 1985 se documenta la aparición de *Ae. albopictus* en Guatemala en el departamento de Izabal, cuyo origen es Asia. Un año importante para la historia del dengue en Guatemala es 1978 donde sucedió la primera epidemia que duró 4 meses en Escuintla, causada por el DENV 1. Como se mencionó anteriormente, coincide con la temporada que varios países latinoamericanos presentaban brotes de forma simultánea. <sup>53</sup>

La primera defunción por dengue se registró en Teculután, Zacapa, en un paciente de un año y seis meses. Fue atendido en el Hospital Regional de Zacapa con sospecha de sarampión y dengue hemorrágico. Al no mejorar es referido a la capital hacia el Hospital Roosevelt, donde fallece con diagnóstico de encefalitis, síndrome de coagulación diseminada, más equimosis,

petequias y hemorragia generalizada. Fue una comisión de la OPS quien se encargó de certificar en 1995 que la muerte fue secundaria a dengue, con posible atribución al DENV 2. En esa década el país ya se situaba como área endémica de dengue, particularmente en Zacapa se menciona que los casos seguían incrementando con tal variabilidad clínica que se sospechaba de otros diagnósticos diferenciales. Afectando más a la población pediátrica. <sup>53</sup>

El primer caso por DENV 3 se atribuye a un paciente originario de Zacapa en el año 1995. A partir de ese año se documenta la circulación de los cuatro serotipos de dengue en el país. Debido al aumento de casos se generó alarma entre la población por la enfermedad, que hasta ese año se había tratado con discreción y no se había ofrecido información. Es hasta el período del presidente Ramiro de León Carpio, donde se brindó una conferencia de prensa para relatar la situación que se vivía y se confirma la existencia del dengue en Guatemala, que hasta entonces era manejado como rumores entre los habitantes del país. <sup>53</sup>

Posteriormente el ministro de salud Gustavo Hernández Polanco niega la noticia del presidente, y manifestó que “eran mal entendidas” por los periodistas, a pesar de que autoridades internacionales de salud y funcionarios de salud indicaron que el dengue estaba en el país desde 1994. Hubo controversia al acusar al ministro por esconder dicha información y negarla. <sup>53</sup>

En el año 1996 se admite que hay dengue hemorrágico y se informa sobre la circulación de los cuatro serotipos del DENV en el país. Se hicieron varios esfuerzos para aumentar las medidas preventivas y controlar al vector. En 1998 con el paso del huracán Mitch hubo incremento de 77 % sobre los casos reportados de dengue respecto a semanas previas. Fue hasta 1999 donde se comprobó por estudios de laboratorio la existencia del DENV 4 en Zacapa. Al entrar al nuevo milenio, el país no ha dejado de reportar casos conforme pasa cada nuevo año. <sup>53</sup>

A nivel de América el año 2019 es importante ante la cifra de casos por dengue en la región, mencionada como un récord. No siendo excepción en Guatemala, donde esta enfermedad encabeza las principales causas de morbilidad y mortalidad, reflejando mayor afección en los niños de 5 a 9 años de edad. <sup>9</sup>

Después de conocer los datos relevantes en la historia del dengue y sus vectores transmisores desde su origen hasta la actualidad, surge la interrogante ¿por cuánto tiempo más el dengue seguirá impactando la historia de la humanidad?

## 2.2 Epidemiología

El dengue es uno de los arbovirus de mayor relevancia mundial en términos de morbilidad, mortalidad y economía, la afección puede ser clínicamente inaparente o puede causar enfermedad de variada intensidad, luego de 5 a 7 días o de 3 a 14 días de incubación, sin embargo, la mayoría de los casos son asintomáticos.<sup>20,54</sup>

### 2.2.1 Panorama mundial del dengue

A nivel mundial la enfermedad reemergente responsable de entre 50 y 100 millones de casos anuales es el dengue, causando al año aproximadamente 24 000 defunciones, mayoritariamente en niños. Según la OMS 2500 millones de individuos están en riesgo de contraer la enfermedad y al año se calculan 500 000 hospitalizaciones por dengue.<sup>55</sup>

La capacidad de ser una enfermedad reemergente ha presentado uno de los mayores problemas de salud pública a escala mundial, reflejada en el aumento de casos en áreas tropicales y subtropicales como consecuencia de factores determinantes que favorecen a los criaderos de vectores, como el crecimiento poblacional, la migración, urbanización no controlada, entre otros. Según la OMS el aumento de casos de dengue cada 10 años es alarmante, más del 70 % de la población está en riesgo de contraer la infección, en los países con más notificación de casos como los de Asia Suroriental y Pacífico Occidental, las estadísticas demuestran 225 062 portadores y 518 fallecidos.<sup>56</sup>

El mayor desafío para el control del dengue es la falta de notificación de casos en la deficiencia de vigilancia epidemiológica, en países de América se ha observado un aumento cíclico de casos cada 3 a 5 años, siendo común los 4 serotipos en países como México, Brasil y Colombia, entre otros.<sup>56</sup>

### 2.2.2 Dengue en las Américas

En el año 2019, la incidencia de dengue en la región de las Américas fue de 321.58 casos por cada 100 000 habitantes durante la semana epidemiológica 1 a la 52. De los 3 139 335 casos notificados, el 43.6 % (1 367 353) fueron confirmados por criterios de laboratorio y el 0.9 % (28 169) se clasificaron como dengue grave. La tasa de letalidad fue de 0.049 % y el total de defunciones en ese año fue de 1538 decesos. Además, en las últimas décadas, se ha registrado un aumento brusco de la actividad del dengue, especialmente en países con grandes zonas tropicales y subtropicales como Brasil, Colombia, Cuba, Ecuador, Perú, Venezuela y Paraguay, también es importante mencionar que los países que han mostrado tasas elevadas por cada 100 000 habitantes se encuentran en Centroamérica y el Caribe (Guyana Francesa, Guadalupe, Costa Rica y Honduras). <sup>5,57</sup>

Durante el año 2020 se reportaron 155 343 casos y 28 defunciones entre la semana epidemiológica 1 y 5. Del total reportado, 15 343 se confirmaron por laboratorio y 715 se clasificaron como dengue grave. Los países más afectados por el dengue durante el año 2019 fueron: Belice, Costa Rica, El Salvador, México, Nicaragua con un incremento de 3 veces la cantidad de pacientes del año 2018, mientras que Antigua y Barbuda, Brasil, Guadalupe, Guatemala, Honduras, Jamaica, Martinica y República Dominicana presentaron siete veces más casos. La población más afectada en estos países fueron los niños y niñas de 5 a 14 años y menores de 1 año. <sup>57</sup>

Centroamérica aporta casi el 8 % de los casos de todo el continente americano, tomando en cuenta que esta enfermedad es endémica en 128 países a nivel mundial y 40 países del continente americano, instando a la OMS sugerir a estos países a reforzar sus medidas de prevención durante el año 2015 para lograr la meta de reducir al 50 % la morbilidad y 25 % la mortalidad causada por el dengue, sin embargo, no se ha publicado información epidemiológica reciente en algunos países sobre las características de la enfermedad. <sup>58</sup>

Un estudio realizado por epidemiólogos de cada país de Centroamérica y de República Dominicana del año 2005 al 2014, con base en datos de acceso público, demostró que el 81.4 % de los casos fueron notificados en: Honduras, El Salvador, Costa Rica y Nicaragua, mientras que Guatemala, República Dominicana y Panamá notificaron un 70% menos casos, a pesar que los

años de mayor notificación de casos de todos los países fueron en aumento del 2007 al 2010, 2013 y 2014, también se reportaron 32 231 casos graves representando el 2.9 % del total, localizados en su mayoría en Honduras y Panamá, el país que presentó mayor cantidad de muertes fue República Dominicana y Costa Rica reportó la menor letalidad. La edad más frecuente de los casos reportados fue mayor de 25 años, sin embargo, en Honduras, El Salvador y República Dominicana la mayoría eran menores de 14 años. En Guatemala, Honduras, El Salvador y Nicaragua se encontró la circulación de los cuatro serotipos del virus del dengue, mientras que en el resto de los países no existía fidelidad para identificar el DENV 4 y el DENV 3.<sup>58</sup>

La mortalidad del dengue registrada en Centroamérica y el Caribe varía según el país, sin patrón homogéneo, Costa Rica registró el 2.1 % de las defunciones, mientras que República Dominicana 50.8 % de las reportadas, estas diferencias orientan a estudiar más a fondo las características de la enfermedad, también se debe a los obstáculos para control del dengue como ubicación geográfica del vector en el continente, lo cual representa un gasto económico alto para los sistemas de salud del tercer mundo a pesar de las estrategias diseñadas y aplicadas para interrumpir el ciclo de vida del vector.<sup>58</sup>

En México, las primeras epidemias de dengue fueron registradas en 1648, causadas por *Ae. aegypti* en las regiones tropicales del país, sin embargo, en el año 1963, la OPS declaró erradicado al *Ae. aegypti* en el país, pero en 1975 se detectaron casos en el sur, los cuales fueron aumentando hasta 1998 donde logran disminuir la cantidad de casos. En el año 2000 logran implementar programas para eliminación de larvas y plan educacional con la finalidad de reducir las aguas estancadas. Para la semana epidemiológica 52 del 2019, se reportaron 1594 casos, de los cuales 73 fueron DG y 115 DCSA, se identificaron 741 defunciones por probable dengue, se confirmaron 191, 296 siguen en estudio y 254 se descartaron.<sup>5,55,59</sup>

En Estados Unidos los brotes de dengue son limitados a zonas específicas, siendo los casos notificados en Hawaii, Florida y Texas los más recientes, reportados en 2013 y 2015. Se debe tomar en cuenta que Estados Unidos presenta las condiciones idóneas para la proliferación del *Ae. aegypti* y en su menor escala para *Ae. albopictus*. Hawaii, en el año 2001 al 2002 presentó un aumento de casos de dengue, la mayoría de estos provenían de otros países, contaminando a los mosquitos de la región con los cuatro serotipos de la enfermedad. En zonas fronterizas con

México, como Texas también han sido reportados muchos casos de dengue provenientes de Latinoamérica, en 2005 se notificaron 1251 confirmados por laboratorios, en regiones aledañas a la Ciudad de Matamoros, México. Uno de los primeros estados en reportar casos en 1946 fue Florida, luego se evidenció un aumento de casos en el año 2010, de los cuales 67 fueron adquiridos localmente, y luego la enfermedad se expandió a *Miami-Dade, Hillsborough y Martin*. Para julio del 2020, a pesar de la pandemia de SARS-CoV-2, se han reportado 124 casos en total, la mayoría localizados en California, Florida, Washington, Texas, y Wisconsin. <sup>60-62</sup>

### 2.2.3 Dengue en Asia

Tailandia ha sido uno de los países con mayor incidencia por dengue en sus cuatro serotipos, reportando en 2018 36 955 casos, cifra que tiende al alza según las condiciones climáticas de la región, sin embargo, países más desarrollados como Taiwán reportan cifras de 129 casos para la misma fecha, y en países como Cambodia, Laos, Malasia, Vietnam muestran una tendencia decreciente a la fecha. En Filipinas, durante el 2018 se registraron más de 146 062 casos desde enero hasta el 20 de julio de ese año, contabilizando una mortalidad de 622 personas en su mayoría niños. <sup>63</sup>

### 2.2.4 Dengue en Europa

Durante el año 2018, en el mes de octubre se confirmaron 9 casos locales en Reino Unido, 6 en Francia y 3 en España, siendo los primeros casos reportados en el continente, sin embargo, desde 2017 se han identificado casos en personas extranjeras. Debido a que no existe relación o alguna conexión epidemiológica entre los casos reportados, se ha demostrado que estos corresponden a contaminación por parte de visitantes extranjeros a las regiones europeas. El 4 de octubre del 2018 se notificaron los primeros casos confirmados de DENV 2 en el Hospital Universitario de Montpellier junto al Laboratorio Nacional de Referencias para Arbovirus en Marsielle, estos pacientes se localizaban en Saint Laurent du Var, Provenza Alpes Costa Azul y en el sur de Francia. El caso identificado más relevante fue en la región de Saint Laurent du Var, donde el paciente fue sintomático, pero no contaba con historia de viajes o haber tenido contacto con turistas extranjeros. <sup>64</sup>

Una de las tres regiones que conforman la República Francesa, Occitania la cual está ubicada en el sur del país, esta región notificó el primer caso confirmado de DENV 1, el caso

correspondía a un habitante de Le Clapiers, suburbio de la ciudad de Montpellier, dicho paciente no contaba con antecedentes de haber salido del país o convivir con personas de otros países o regiones. No se encontró relación epidemiológica entre los casos identificados en Montpellier y los ocurridos en Saint Laurent du Var. <sup>64</sup>

## **2.3 Factores de riesgo**

La Comisión sobre Determinantes Sociales de la Salud de la OMS concluyó en 2008 respecto a los factores relacionados a la infección por dengue: “las condiciones sociales en las cuales una persona nace, crece, vive, trabaja y envejece son los determinantes más importantes del estado de salud. El control de la transmisión del dengue se hace más difícil en la actualidad que con anterioridad, si se analiza que los factores de emergencia y reemergencia, la pobreza, el crecimiento de la población, la urbanización no planificada, las migraciones y los viajes aéreos han alcanzado niveles nunca antes observados.” <sup>65</sup>

### **2.3.1 Biológicos y ambientales**

Las condiciones ambientales cambiantes como un clima tropical que se asocia a altas temperaturas, períodos largos de lluvia, elevada humedad, cambios en la temperatura ambiental favorecen al ciclo biológico del vector aumentando la reproducción del vector y que este se convierta en adulto. <sup>1,3</sup>

El mosquito vive principalmente en regiones tropicales, limitado entre los 35 °C de latitud sur y norte, en una franja geográfica que garantiza un invierno menor de 10 °C, también está limitado por la altitud y por lo general no se encuentra por encima de los 1000 metros, aunque existen informaciones sobre la presencia de este vector arriba de las latitudes señaladas e incluso hasta 2400 metros de altura. Esta característica de adaptabilidad, la prolongada resistencia de los huevos a la desecación y la resistencia a los insecticidas constituyen un problema para su erradicación. <sup>65</sup>

Los criaderos de mosquitos son muy comunes donde no existe el suministro de agua potable y el servicio de recolección de desechos es deficiente o nula, recordando que en el ciclo del mosquito los huevos pueden permanecer vivos hasta un período de un año incluso en

condiciones secas y al tener contacto con agua inicia su ciclo, a pesar de que el requerimiento de agua es escaso. <sup>66</sup>

Los criaderos pueden ser naturales o artificiales algunos ejemplos de ellos son: baldes, cubetas, tanques de agua y lavadero sin tapar o que el agua esté sin moverse, canales de desagüe pluviales obstruidos, floreros, recipiente de agua para mascotas, bebederos de aves, residuos en general que puedan acumular agua estancada como bolsas plásticas, neumáticos, latas vacías. La altitud es uno de los macrofactores de la transmisión del dengue definido como una limitante. <sup>1,66</sup>

### 2.3.2 Sociodemográficos

El crecimiento incontrolable de la población es la causa de una urbanización desproporcionada en las ciudades tropicales, lo cual conlleva al desarrollo de comunidades con inadecuadas viviendas e infraestructura en la que incluye: falta de agua potable, deficientes sistemas de saneamiento y manejo de basuras. La falta de adecuada provisión de agua potable crea la necesidad de acumular agua en contenedores convirtiéndose en sitios propicios para criadero del vector, asociando a esto el acúmulo de llantas e inservibles que no son completamente eliminados y funcionan como reservorios después de la lluvia. La infección por dengue es alta en la población con nivel socioeconómico bajo debido a que viven en comunidades donde prolifera el vector. Más del 70 % de los países con enfermedades tropicales desatendidas se incluyen entre los de más bajo ingreso. <sup>51,67</sup>

Respecto a la percepción del riesgo de enfermarse, los niños y los adultos mayores son percibidos como más susceptibles debido a su condición etaria. Además, existe una relación del concepto "suciedad" en la vivienda no relacionada con la presencia del vector. La población percibe y reacciona ante los riesgos en salud según un proceso complejo modelado por experiencias previas, información, creencias y emociones, lo cual puede contribuir a un cambio de comportamiento a favor o en contra de la salud. <sup>65</sup>

El otro elemento de la cadena es el huésped susceptible: el hombre. Para que la enfermedad se desarrolle debe haber factores de riesgo que lo permitan. Según Velandia, et al. "se ha considerado que el sexo femenino tiene más riesgo de padecer dengue por ser la mujer la

que permanece mayor tiempo en el hogar. Otro de los factores de riesgo reportados por los autores antes mencionados es la piel blanca, sobre todo para el dengue hemorrágico. En la mayoría de los países de África no se han reportado grandes epidemias de dengue hemorrágico. El nivel escolar bajo predispone a la enfermedad porque es un factor indirecto de estilos de vida inadecuados debido a la falta de conocimiento.”<sup>51</sup>

Se han establecido factores de riesgo del medio ambiente y socioeconómico que podrían contribuir en la adquisición de la enfermedad.<sup>3,6,37,68,69</sup>

1. Criaderos del mosquito
  - a. Útiles
  - b. No útiles
  - c. Manejo de los criaderos inadecuado
2. Población susceptible
  - a. Sexo femenino, se le ha atribuido por mayor exposición tomando en cuenta situación de ama de casa.
  - b. Piel blanca
  - c. Infección por el DENV 2 está vinculado con mayor probabilidad de causar síndrome de shock por dengue. Además, se ha descrito que una infección por DENV 1 luego de DENV 2 representa mayor riesgo comparado con una infección por DENV 4 posterior a DEN 2.
  - d. Baja escolaridad: relacionada con desconocimiento de la población del riesgo a contraer la infección, además de tener más probabilidades de condiciones en las viviendas para favorecer criaderos de mosquitos.
  - e. Lugares con crecimiento poblacional, urbanización no planificada, las migraciones.
  - f. Pobreza
  - g. Hacinamiento
3. Ambientales
  - a. Ubicación geográfica en áreas de riesgo con presencia del vector.
  - b. Temperatura que favorece desarrollo del vector en todas sus etapas (promedio de 26 a 28 °C), con una mínima de 10.4 °C y siendo 20 °C lo ideal para la infección y transmisibilidad.
  - c. Lluvia y humedad, aumentan la oviposición.

Se observa cómo el dengue ha representado una problemática para la salud pública, desde antes de identificar el vector y al virus. Existen varios eventos históricos que demuestran su impacto en la humanidad, siendo el más relevante hasta la actualidad la epidemia cubana de 1981. Desde su aparición en la región de las Américas con los primeros casos, este se presenta cada 3 a 5 años provocando epidemias de las cuales su único medio de contención es la prevención lo cual se aborda seguidamente.

## **CAPÍTULO 3. MANEJO DEL DENGUE EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON SIGNOS DE ALARMA**

### **SUMARIO**

- Diagnóstico
- Manejo del paciente pediátrico con signos de alarma
- Prevención

Para el diagnóstico y manejo del paciente pediátrico con dengue y signos de alarma, se deben considerar los aspectos clínicos, exámenes de laboratorio y recomendaciones para el abordaje de la enfermedad según el primer, segundo y tercer nivel de atención. Así mismo, es necesario conocer las medidas de prevención para el control del vector, y del paciente y sus contactos. Se muestran también los hallazgos sobre la inmunización y los avances que hasta la actualidad se han observado en diversos estudios.

### **3.1 Diagnóstico**

#### **3.1.1 Clínico**

Por medio de los criterios clínicos se consigue el diagnóstico de dengue, sin embargo, en el curso de la fase febril es difícil determinarlo y distinguirlo frente a otras enfermedades febriles. Al utilizar una prueba de torniquete y que esta resulte positiva incrementa la posibilidad diagnóstica, más no se puede diferenciar del dengue grave. Es recomendable el monitoreo constante y búsqueda de signos de alarma para reconocer la progresión de la enfermedad a su forma grave.<sup>2,42</sup>

Grande et al exponen la calidad de evidencia que respalda el uso de la prueba de torniquete comparándola con la respuesta de anticuerpos medida por medio de ELISA, en un metaanálisis realizado en 2016 donde incluyeron 16 estudios con 28 739 participantes. Cabe destacar que incluyeron para el análisis población con edades comprendidas entre 6 meses hasta 15 años. Se sugiere que la prueba de torniquete no debe ejecutarse de forma aislada para hacer diagnóstico de dengue, también se pone en duda que esta proporcione un efecto benéfico al paciente además de utilizarse para evaluación clínica. Los autores concluyen en el metaanálisis la ardua tarea que implica llegar al diagnóstico de dengue basándose en la clínica del paciente

en regiones donde este es endémico, ya que puede ser difícil de distinguirla de otras enfermedades provocadas por vectores con sintomatología similares.<sup>70</sup>

Actualmente las recomendaciones están encaminadas a seguir los criterios diagnósticos para clasificar el dengue dictados por la OMS, así como revisar la historia clínica del paciente, y resultados de laboratorio. La prueba del torniquete debería utilizarse en situaciones donde no hay acceso a la prueba de ELISA, o previo a obtener los resultados de esta, y debería ser complementaria más que de uso rutinario.<sup>10,70</sup> (Ver Figura 3)

**Figura No.3 Resumen eventos importantes durante la evolución del dengue en días**



Elaborado por Maricruz Pérez con datos obtenidos de: Pavlicich V. Dengue: revisión y experiencia en pediatría. Arch Pediatr Urug [en línea]. 2016 [citado 18 May 2020]; 87(2):143-156. Disponible en: <http://www.scielo.edu.uy/pdf/adp/v87n2/v87n2a11.pdf>

### 3.1.2 Hallazgos de laboratorio

Previo al inicio de la fase crítica puede reportar leucopenia < 4000 leucocitos/mm<sup>3</sup>, y linfocitosis con 15 a 20 % de formas atípicas en el 60 a 80 % de los pacientes. Aumento del hematocrito por arriba del 20 % del valor basal.<sup>2,37</sup>

Trombocitopenia valores < 150 000 plaquetas/mm<sup>3</sup> presente en más del 90 % de pacientes, < 100,000 en el 78 %. Es la alteración hematológica más frecuente en pacientes con dengue. El aumento de tiempo de tromboplastina parcial activada y disminución en niveles de fibrinógeno generalmente se presentan en la fase crítica.<sup>6,37</sup>

Hay elevación de transaminasas 2 a 4 veces el valor normal. Hay alteración de la función hepática en 90 % de los pacientes. Se ha visto una característica elevación de aspartato aminotransferasa (AST) en contraste con la alanina aminotransferasa (ALT). La hiponatremia es la alteración electrolítica más frecuente. Los tiempos de coagulación podrían estar anormales, así como niveles aumentados de urea y creatinina, disminución en niveles de complemento (C3). Se puede evidenciar además proteinuria, hematuria y leucocituria en orina. <sup>6,37</sup>

Existen técnicas para confirmar una infección causada por el DENV, se puede detectar el virus o el ácido nucleico viral, antígenos o anticuerpos. <sup>10</sup>

### 3.1.2.2 Detección de antígenos del virus y serología

La NS1 se detecta en todos los pacientes que cursan con dengue ya sea este primario o secundario desde el primer día de sintomatología, incluso hasta el día 18. El método para realizarla es por medio de ELISA o cromatografía inmunológica, los aspectos propios de cada metodología para identificar esta proteína han sido debatidos por expertos, debido a que con una prueba de ELISA se consigue una especificidad hasta del 98% para un particular flavivirus, a diferencia de las pruebas rápidas por cromatografía inmunológica que muestran reacción cruzada entre los flavivirus. <sup>71,72</sup>

Pothapregada et al en su estudio retrospectivo donde revisaron los registros de casos de todos los niños entre 0 a 12 años, diagnosticados y confirmados con dengue en un hospital de atención terciaria en Puducherry, India entre el 1 de agosto de 2012 y el 31 de enero de 2015, reportan que en 83.1 % se utilizó la prueba de detección de antígeno NS1 para llegar al diagnóstico, y de este porcentaje el 93.1 % de casos la detección de la infección se realizó en el suero durante la fase aguda de la enfermedad. Comparado con la prueba IgM MAC-ELISA donde el 16.9 % dio positivo y en el 90.9 % de los casos se detectó en el suero en fase convaleciente. Los autores discuten la utilidad de la prueba NS1Ag como un marcador temprano para el diagnóstico de dengue en fase aguda, ya sea esta una infección primaria o secundaria, más no de la gravedad de la enfermedad. <sup>72</sup>

Podría considerarse una desventaja al utilizar esta prueba diagnóstica que no consigue distinguir el serotipo del DENV. En contraste con la RT-PCR que se ha utilizado como el método

de elección, por sus ventajas en detección rápida, la identificación de serotipos e incluso la cuantificación de ARN viral que alcanza un 80-90 % de sensibilidad y > 95 % especificidad.<sup>72</sup>

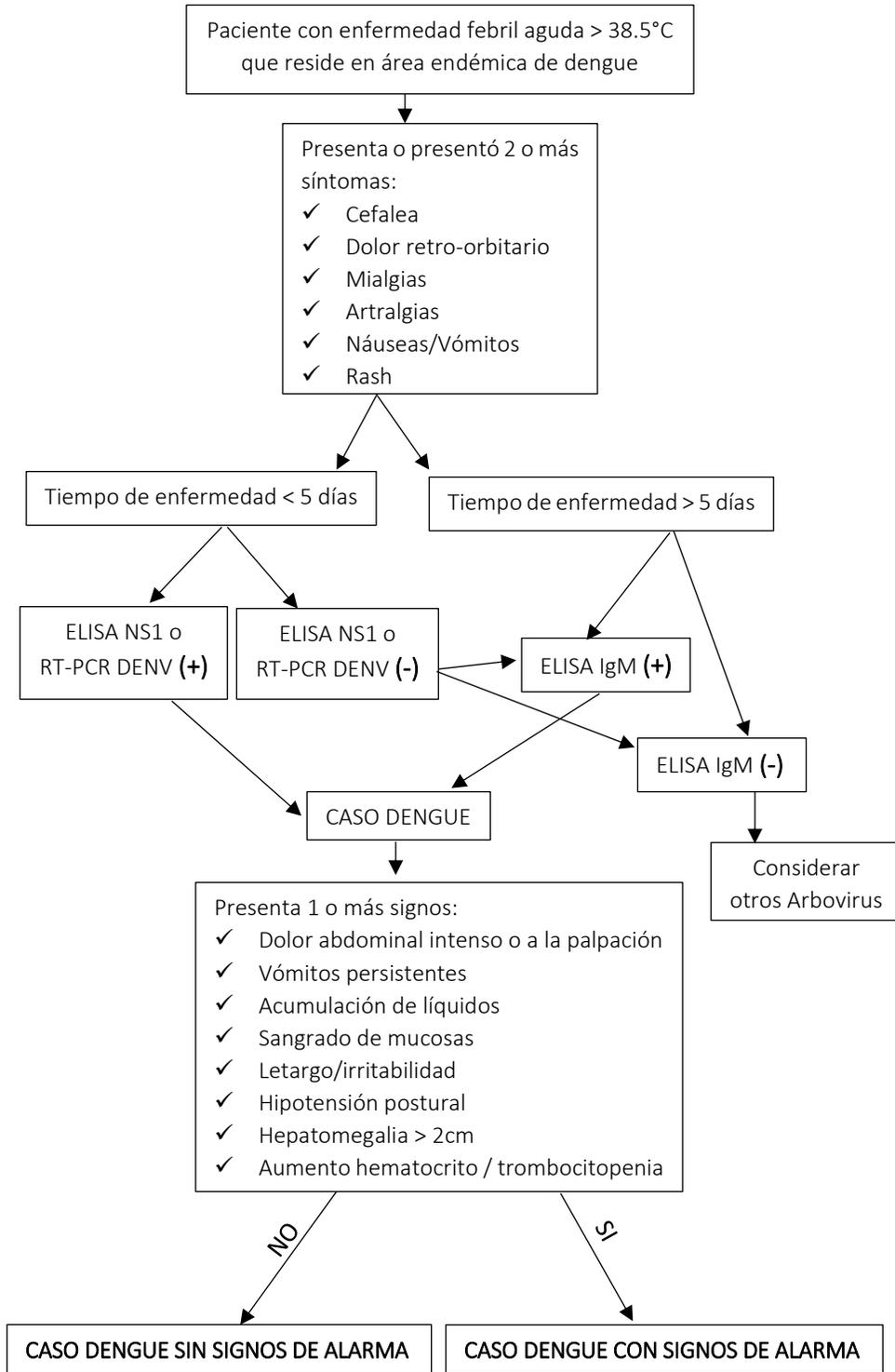
Los casos probables debido a la clínica deben confirmarse con determinación de títulos de anticuerpos de IgM o con la presencia del antígeno viral NS1 en la fase aguda. Es posible encontrar los títulos de anticuerpos de IgG en pacientes con antecedente de infección previa. Es en la fase de recuperación donde se puede evaluar la seroconversión de títulos de IgM que anteriormente estuviesen negativos, lo que indica que se trata de infección primaria. La relevancia de estos laboratorios incluye primero en la confirmación del diagnóstico, en segundo lugar, comprobar que se trate de primoinfección, ya que una infección secundaria se convierte en factor de riesgo para tornarse en DG.<sup>73,74</sup>

Alrededor de los 4 a 7 días, o en la defervescencia se pueden detectar valores de IgM anti-DENV por ELISA, puede encontrarse hasta 3 meses después. Los valores de IgG se tornan positivos cerca del día nueve en adelante, puede estar presente en el primer día de síntomas en reinfección. En la fase aguda de la enfermedad es el momento idóneo para el diagnóstico por laboratorio, para detectar ARN viral por medio de RT-PCR o los antígenos solubles detectando NS1 por ELISA o una prueba rápida.<sup>6</sup> (Ver figura 4)

### 3.1.3 Imagenología

La realización de radiografía de tórax y una ecografía son útiles para detectar y medir los derrames serosos durante la fase crítica. En pacientes con dolor abdominal se debe explorar por colecistitis alitiásica, observando en la ecografía vesícula distendida con paredes engrosadas sin cálculos en su interior. Esto último ha sido utilizado en varios estudios como predictor de dengue grave.<sup>6</sup>

**Figura No.4 Algoritmo para diagnóstico del dengue con y sin signos de alarma**



Elaborado por Maricruz Pérez con información de: World Health Organization. Dengue guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control : new edition [en línea]. WHO; 2009 [citado 20 May 2020]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/44188>

## 1.2 Manejo del paciente pediátrico con signos de alarma

La reducción de la mortalidad por dengue es uno de los principales factores influenciado directamente por el reconocimiento temprano de signos y síntomas de alarma, tratamiento adecuado y la remisión. Para lograr la mayor reducción posible de pacientes con dengue, es necesario organizar a todos los niveles de atención de salud, ya que la mayoría de los pacientes tienen buen pronóstico y se recuperan sin necesidad de ser hospitalizados, mientras que otros podrían presentar más complicaciones en las formas de dengue grave. El uso adecuado del triaje, se refleja en la atención del primer nivel y el segundo nivel, donde son evaluados por primera vez, y como resultado se identifican los pacientes con riesgo de desarrollar dengue grave. Por último, los centros de mayor capacidad de resolución deben brindar tratamiento apropiado y oportuno a las complicaciones de formas graves del dengue. <sup>75</sup>

### 3.2.1 Primer nivel de atención

El primer nivel de atención se caracteriza por ser el más próximo a la población y de fácil acceso, su principal función es resolver necesidades de atención básica y frecuentes enfocadas a la promoción de la salud, prevención y rehabilitación. Se ha definido como la puerta para acceder al sistema de salud, también brinda atención oportuna y eficaz para referir los casos más complejos a los hospitales con mayor capacidad de resolución. <sup>76</sup>

Las atribuciones a las cuales está enfocada la atención de primaria son: <sup>75</sup>

- a. Detección de pacientes con síntomas de DEN.
- b. Atención médica en la fase febril temprana de la enfermedad.
- c. Identificar los pacientes que presenten síntomas de alarma para ser remitidos a hospitales con mayor capacidad de resolución para terapia intravenosa, en el segundo nivel de atención, en caso fuese necesario se inicia desde el primer nivel.
- d. En caso sea necesario, deberán iniciar con hidratación intravenosa antes de trasladar al paciente.
- e. Por último, pero no menos importante, se encargarán de la identificación y manejo oportuno de extravasación grave de plasma y el choque, hemorragias graves y la afección de órganos, para su resolución adecuada una vez se logre estabilizar la hemodinámica del paciente.

Las medidas desarrolladas por la OMS se enfocan en reforzar la atención primaria para mejorar la prevención y control de la enfermedad. Debido a que esta enfermedad se expresa en diversos grados de intensidad en una misma epidemia. La mortalidad está relacionada con las características del virus y del hospedero, como el serotipo y también por el nivel de preparación del sistema sanitario frente a la enfermedad. <sup>77</sup>

### 3.2.2 Segundo nivel de atención

En este nivel se sitúan los hospitales y centros de salud que brindan atención por parte de médicos internistas, pediatras, ginecólogos, obstetras, cirugía general y psiquiatría. Aproximadamente, el 95 % de problemas de salud son resueltos por estos sitios y el primer nivel de atención de salud. <sup>76</sup>

El adecuado triaje o selección de pacientes con el fin de priorizar los probables casos de DCSA que requieren tratamiento inmediato para evitar la mortalidad por complicaciones en las formas graves del dengue, por tanto, los pacientes con DSSA deben ser vigilados continuamente para el cumplimiento del adecuado seguimiento ambulatorio, vigilando signos de alarma y los datos sugestivos de DG. También, se debe implementar riguroso plan educacional a los pacientes con acceso limitado a los centros de atención. <sup>77</sup>

Pasos para el adecuado tratamiento del dengue: <sup>75</sup>

1. Historia clínica, que incluye historial familiar y antecedentes personales.
2. Examen físico completo que incluye examen neurológico
3. Investigación, pruebas de laboratorio de rutina y específicas de dengue.
4. Notificar caso
5. Decisión de tratamiento, según la clínica del paciente, ya que las conductas pueden ser:
  - 5.1 Tratamiento ambulatorio
  - 5.2 Ser referidos a hospitales del tercer nivel
  - 5.3 Tratamiento de emergencia y remisión urgente

### 3.2.3 Tercer nivel de atención

Este nivel está diseñado para atención de complicaciones poco prevalentes, patologías de mayor complejidad que requieren tratamientos especializados y de alta tecnología, su cobertura debe ser la totalidad de la población de un país y se enfoca a la resolución del 5 % de los problemas sanitarios.<sup>76</sup>

Los criterios utilizados para la referencia de pacientes con presentación grave del dengue son los siguientes:<sup>75</sup>

- Signos de hipotensión (extravasación de plasma): deshidratación, mareos, hipotensión, sudoración profusa, síncope, postración durante descenso de fiebre, derrame pleural y ascitis.
- Hemorragia: sangrados, independientemente del recuento plaquetario.
- Disfunción orgánica: renal, hepática, neurológica, cardíaca, hepatomegalia, dificultad respiratoria, cianosis.
- Hallazgos de exámenes de gabinete: aumento del hematocrito, derrame pleural, ascitis, engrosamientos de la pared de la vesícula biliar.
- Comorbilidades asociadas: embarazo, diabetes, hipertensión arterial, neumopatías, obesidad, extremos de la vida.
- Factores socioeconómicos: vivir solo, acceso limitado a servicios de salud, medios de transporte inadecuados.

## 1.3 Prevención

### 1.3.1 Medidas para el control del vector

El dengue es una enfermedad transmitida a las personas por la picadura de un mosquito siendo una enfermedad común en más de cien países, alcanzando el 40 % de la población mundial que viven en áreas en riesgo. Según datos de Centers for Disease Control and Prevention (CDC) cada año 400 millones de personas se infectan de dengue, 100 millones presentan enfermedad y 22 000 mueren por su gravedad, por lo cual la prevención para esta

enfermedad es de suma importancia sobre todo para la población más vulnerable en los países con mayor riesgo.<sup>78</sup>

El principal mecanismo para el control de la enfermedad es evitando la picadura de mosquitos por lo que la utilización de repelentes de insectos en los niños es aceptada por la CDC, excepto en aquellos que contengan aceite de eucalipto limón o para-metano-diol que no se recomienda su uso en menores de tres años. Están indicados la utilización de camisas con manga larga o pantalones largos, utilización de mosquiteros y evitar que los mosquitos coloquen sus huevos a través del vaciamiento y friegue cubriendo adecuadamente o tirando los artículos que retengan agua como masetas y contenedores de basura. Una deficiencia en la limpieza ambiental por el hábito de tirar basura en la comunidad y la eliminación de desechos sólidos son problemas que muchos países enfrenta. Este problema fue analizado por el ministerio de salud de Malasia en el cual los criaderos de mosquito por la retención del agua aumentaron el índice de *Ae.* llegando al 2015 un promedio entre 1.5 % y 2 %, sin embargo, gracias al esfuerzo para combatir la enfermedad a través de actividades para la prevención del dengue iniciados desde el 2011 con la involucración de la comunidad tanto del sector público y privado, se redujo en 3 meses el 60 % de casos nuevos.<sup>78,79</sup>

Actualmente se han analizado estrategias para la prevención y control con el objetivo de contrarrestar el virus del dengue basados en 3 categorías principales: la primera es el control físico presentándose estrategias de mapeo de sistema de información geográfica (GIS) de los focos de dengue, con el objetivo de localizar brotes de dengue y sus fuentes a través de sus serotipos en un área determinada, método empleado en el distrito de Khammam, India entre el año 2014 a 2015 en donde se identificaron lugares públicos como industrias, escuelas y viviendas con factores de estancamiento de agua. Una vigilancia epidemiológica enfocada y eficaz para la distribución de los casos de dengue como se realizó en Puerto Rico a través de un programa de análisis computarizado sobre los casos sospechosos, casos confirmativos y su serotipo entre los años 1991 al 2012 para plantear metas mejorando la vigilancia epidemiológica.<sup>80-82</sup>

La determinación del sitio de oviposición, debido a que la hembra del virus es la principal causante de la propagación de la enfermedad se han estudiado los patrones de la formación de huevos de mosquitos reduciendo hasta en un 40 % la población de hembras y de huevos de mosquitos sobre todo en países desarrollados por medio de ovitrampas, sin embargo, se debe

de continuar con los programas de control basados en la comunidad y educación de estrategias de prevención con el objetivo de concientizar a la población, como se demuestra en el estudio realizado en un área rural de Ernakulam, India a través de una encuesta se encontraron defectos sobre la respuesta ante un brote de dengue, dando inicio a la educación sobre el problema durante dos meses lo que mejoró la conducta de la población; en Tailandia realizaron una campaña sobre la difusión a través de medios de comunicación sobre la importancia del dengue por lo que 7772 personas fueron encuestadas y durante tres años de anuncios se evidenció que hubo un cambio de conducta por parte de los habitantes. Ambos estudios concluyen que son ineficientes por sí solos por lo que se necesita de un manejo multidisciplinario para lograr una completa concientización para la prevención.<sup>80,83-85</sup>

La segunda categoría es el control biológico con el objetivo de interferir con el ciclo de vida del vector como la paratransgénesis, introducir bacterias simbióticas en los mosquitos, la más utilizada es un endosimbionte bacteriano llamado *Wolbachia* que infecta al 60 % de los insectos con la finalidad de controlar la reproducción del hospedero pudiéndose reemplazar dichas bacterias si no logran el resultado deseado. La modificación genética para la reducción e inhibición de la transmisión de la población del mosquito *Ae. aegypti* ha logrado reducirlo hasta en un 85 %. También se encuentran el uso de insectos estériles, con el objetivo de reducir el apareamiento de la hembra, y el uso de peces y crustáceos larvivoros como *Poecilia reticulata* y *mesocyclops formosanus* siendo una idea ecológica logrando reducir la población de larvas de mosquito en un 79 %.<sup>80, 86-88</sup>

Por último, el control químico como la utilización de insecticidas, que incluyen *Collistemon rigidus*, *Cipadessa baccifera* entre otras que han logrado funcionar también como repelentes; el uso de reguladores de crecimiento de insectos, con el fin de obstaculizar el crecimiento y desarrollo de los insectos antes de convertirse en adulto lo que atenúa el índice de larvaria de *Ae. aegypti*; y el uso de feromonas con base a ácido caproico que atrajo más hembras grávidas para ovipositar y con la presencia de larvicidas como temefos que restringen la eclosión de los huevos.<sup>80,89</sup>

### 1.3.2 Control del paciente y sus contactos

Los medios para evitar el contacto son la planificación de viajes a zonas endémicas de dengue por lo menos de 4 a 6 semanas antes para la elección del país o zona al que desea viajar seguir las indicaciones de salubridad establecida por protocolos de cada región, la visita a una clínica para atención médica previo al viaje y el empaque de acetaminofén. <sup>78</sup>

El conocimiento de las fases del dengue es de gran importancia para el médico y para el paciente en donde los síntomas característicos son: fiebre alta por 2 a 7 días, tiempo en que es contagioso, asociado a malestar general, dolor de cabeza, dolor retro-ocular entre otros síntomas inespecíficos gastrointestinales como las náuseas y vómitos. Generalmente los síntomas son leves y de tratamiento ambulatorio, sin embargo, los síntomas evolucionan para el empeoramiento del estado de salud por lo que la identificación de signos de alarma es de suma importancia para prevenir mortalidad. <sup>42,90</sup>

Según las recomendaciones de CDC para los viajeros que regresan de una región endémica de dengue, sin importar la presencia de síntomas debe de tomar las debidas precauciones para la prevención de la picadura de mosquito durante 3 semanas para que no se transmita el dengue, ya que estos a su vez podrían transmitirlo a otras personas aumentando más la propagación de la enfermedad. En caso de que el viajero inicie síntomas a las 2 semanas del viaje debe de consultar con un médico y seguir las recomendaciones establecidas para el tratamiento de la enfermedad administrando acetaminofén e ingiriendo abundantes líquidos. <sup>80,81</sup>

### 1.3.3 Inmunización

A pesar de que no se han autorizado una vacuna específica para el dengue de manera comercial, algunos si han logrado sobrepasar las primeras etapas, como en el caso de las vacunas bivalentes y tetravalentes basadas en ChemariVax-Dengue (CYD)(CYD-TDV) mostrando protección para el serotipo 3 en un estudio de ensayo clínico realizado en México. Se han administrado en varias partes del mundo como en Tailandia, Asia, y América Latina sugiriendo un menor riesgo en niños de dos a dieciséis años. Se han desarrollado vacunas vivas y/o atenuadas que funcionan gracias a la extracción de antígenos del virus del dengue *in vivo* con la intención de conferir resistencia a la infección. <sup>80</sup>

En 2019 se publicó una revisión sistemática con un metaanálisis sobre la eficacia de la vacuna contra el dengue cuya investigación buscó información desde el 2000 al 2017 incluyendo estudios en fase dos y tres, se seleccionaron 7 estudios haciendo un total de 36 371 participantes entre las edades de dos a 45 años, con respecto a la estimación de la eficacia de la vacuna reportaron un 44 % con un rango de 25 % a 59 %, con respecto al serotipo reportan una heterogeneidad del 80.1 % siendo 10.3 % para el serotipo 4 y 64.5 % para el serotipo 2. <sup>91</sup>

Otra de las vacunas que se han estudiado es la conocida TAK-003 basada en el serotipo 2 del dengue en estado vivo atenuado, en un estudio realizado por Biswal S et al, se vacunaron a niños y adolescentes entre las edades de cuatro a dieciséis años en los países endémicos como Brasil, Panamá, Nicaragua Tailandia, Colombia, República Dominicana, Filipinas y Sri Lanka, seleccionaron a 20 099 participantes del estudio, 20 071 recibieron una inyección reportando una eficacia del 80.2 % para cualquier serotipo, siendo el serotipo 2 con 97.7 % de efectividad pero no concluyente para el serotipo 4. <sup>92</sup>

Dengvaxia® es una vacuna aprobada por la Food and Drugs Association (FDA) en Estados Unidos para el uso en pacientes entre las edades de nueve a dieciséis años que viven en áreas endémicas, fue utilizada en estudios para vacunación en niños y adultos en países como Colombia, Tailandia y Vietnam; sin embargo la OMS indica que para prevenir el dengue puede ser administrada entre las edades de nueve a 45 años con infección previa confirmada de dengue y seroprevalencia mayor del 70 %, debido a que pueden desarrollar DG después de la vacunación. En Australia se ha utilizado como profilaxis en viajeros que frecuentan países endémicos quienes residirán nuevamente el país. <sup>78,93-96</sup>

En la actualidad se encuentra en estudio con ratones sobre la vacuna de tipo ADN tetravalente para generar respuesta inmunológica a las prM y de la envoltura E del DENV encontrándose un aumento constante de los títulos específicos hasta 30 semanas después de la inmunización. <sup>93</sup>

El diagnóstico requiere una combinación de aspectos clínicos, los cuales en la población pediátrica presentan diversidad, por esto se solicitan exámenes complementarios, entre ellos el hemograma para medir la hemoconcentración y trombocitopenia. Se requiere realizar una prueba

confirmatoria de la enfermedad tomando en cuenta el tiempo de evolución desde comenzada la sintomatología, pues es de importancia determinar además si esta es una primoinfección o reinfección por las implicaciones que tiene ante el riesgo a desarrollar dengue grave. Es relevante destacar el papel que juega la intervención del primer nivel de atención para el manejo de casos de dengue, ya que este es exclusivamente sintomático y deben referir tempranamente a los pacientes.

## CAPÍTULO 4. ANÁLISIS

El dengue es la enfermedad viral transmitida por *Ae. Aegypti* con más relevancia en la historia de la humanidad, presente en 125 países, se caracteriza por ser de rápida propagación y en el año 2015 fue definida como una enfermedad infecciosa y dinámica que puede manifestarse en forma grave y no grave, por tanto, organizaciones internacionales como la OMS y diversas instituciones han tratado de definir indicadores clínicos o de laboratorio que sean confiables para predecir la evolución de la enfermedad a su forma grave.

Llama la atención mencionar que el registro más antiguo en la historia atribuido a un caso probable de dengue encontrado en una enciclopedia médica china de la Dinastía Jin del año 265 a 420 D.C, ya relacionaba la enfermedad al agua e insectos, lo cual fue estudiado en 1881 por el médico cubano Carlos Finlay quien descubrió al *Ae. Aegypti* como vector de la fiebre amarilla, y no fue hasta 1900 que se le vinculó como transmisor del dengue gracias a la contribución de estudios realizados por el naturista australiano Thomas Bangcroft. El evento que marcó significativamente la historia del dengue fue la epidemia reportada en Cuba en el año 1981, debido a las características muy virulentas que presentó el DENV en la población pediátrica.

Al analizar la epidemiología de la enfermedad a nivel mundial, se observa que predomina en la región de las Américas debido a que el control del vector ha representado un desafío para las autoridades de salud, lo que destaca al analizar los datos epidemiológicos en América del año 2019 comparado con los anteriores, se concluye un aumento de casos de forma cíclica cada 3 a 5 años, siendo común en países como Brasil, Colombia, entre otros. Según la opinión del pediatra y epidemiólogo Dr. Paul Chinchilla relata que la transmisión de dengue en Guatemala se debe a que posee clima tropical y subtropical que brinda las condiciones adecuadas para favorecer el aumento de los criaderos de mosquitos, lo cual contrasta con la opinión de la Dra. Gabriela Córdova, pediatra quien menciona que el aumento de casos de dengue se da en la misma proporción en el área urbana y rural.

El DENV es perteneciente a la familia de los flavivirus, caracterizado por su capacidad inherente de parasitismo intracelular, posee un diámetro de 40 a 50 nm, es esférico y posee una amplia variedad de proteínas no estructurales que favorecen a su entrada al vector y su replicación dentro de las células hospedadoras humanas. Este virus es transmitido por el *Ae.*

Aegypti, una especie endémica, con mayor afluencia en zonas tropicales y subtropicales del mundo, sin embargo, se han identificado casos de dengue no autóctono en zonas europeas como Francia y España, donde los casos son atribuidos a contagios causados por el turismo extranjero.

A pesar de que la principal forma de transmisión es por vectores, existen reportes de casos aislados en diversos países que demuestran la posibilidad de transmisión vertical. En el año 2009 se reportó el primer caso en Centroamérica, detectado en Honduras en un paciente cuya madre presentó el cuadro agudo durante el trabajo de parto, y se confirmó la enfermedad del recién nacido por IgM ELISA. Actualmente, existe poca información respecto a la transmisión vertical del dengue. La Dra. Gabriela Córdova y la Dra. Odette Chinchilla relatan que en su experiencia profesional no han observado ningún caso. También hacen referencia que en la Emergencia de Pediatría del Hospital General San Juan de Dios han identificado casos de neonatos con dengue, sin embargo, no ha sido posible determinar si la forma de transmisión fue de forma vertical; comentan que la literatura indica que si puede ocurrir transmisión de IgG transplacentaria.

Las células dendríticas localizadas en piel son la principal célula diana del virus, previo a la picadura por el vector, luego presentan al virus a los linfocitos T, quienes junto a los linfocitos CD4 y CD8 provocan un aumento de citoquinas las cuales aumentan la permeabilidad vascular produciendo aumento de salida de líquido al espacio extravascular, también se ha identificado trombocitopenia secundaria a mecanismos inmunológicos, sin embargo, esta no es causa de las hemorragias, sino las alteraciones en la coagulación sanguínea. Ambas situaciones fueron identificadas como indicadores tempranos de dengue grave.

Una de las proteínas no estructurales del DENV que se encuentra en la superficie celular y medio extracelular, la NS1 ha sido una de las más estudiadas ya que su expresión por células infectadas es un medio de protección, se detecta en la fase aguda de la enfermedad y se ha correlacionado como predictor de dengue con signos de alarma y dengue grave en la población pediátrica. Según lo indican los pediatras en la entrevista realizada las pruebas más utilizadas para diagnóstico son las pruebas serológicas, aunque no son tan confiables al ser pruebas de anticuerpos y por lo tanto los anticuerpos IgM se manifestarán hasta el día 5 de la enfermedad. La Dra. Odette Chinchilla comenta que en su experiencia clínica en el tercer nivel de atención, la prueba más utilizada y confiable ha sido anticuerpos IgM debido a que generalmente los

pacientes son referidos a este centro tardíamente respecto al tiempo de evolución de la enfermedad, después del día cinco.

La NS1 también es una prueba utilizada frecuentemente y mucho más confiable ya que permite el diagnóstico temprano aún antes de la formación de anticuerpos. Según la experiencia de la Dra. Gabriela Córdova la detección del antígeno NS1 es una prueba de ayuda, sin embargo, un resultado negativo en un paciente sintomático no es concluyente. Si el paciente se encuentra en los primeros 7 días de la enfermedad, además de efectuar esta prueba molecular es pertinente realizar una prueba de anticuerpos IgM, ya que la obtención de ambas pruebas puede detectar más casos que solo una prueba durante este período de tiempo en una sola muestra. El resto de las proteínas no estructurales que conforman el DENV (NS2A, NS2B, NS3, NS5) también han sido motivo de investigaciones que aún no son concluyentes, pero son el blanco perfecto para un tratamiento futuro.

Un caso sospecho de dengue se define como: “una enfermedad febril aguda con un máximo de siete días de evolución que presenta dos o más de los siguientes síntomas: dolor de cabeza, dolor retro-orbitario, mialgias, artralgias, postración o erupción cutánea. Con o sin la presencia de sangrado, leucopenia, y cualquier signo de alarma en un paciente que estuvo en los últimos 15 días en una región con presencia de *Ae. Aegypti* y transmisión del virus del dengue”, esta definición fue acuñada por la OMS, que durante el año 2009 agrupó a la enfermedad según sus síntomas en tres categorías, fiebre indiferenciada, fiebre por dengue y fiebre hemorrágica por dengue, por ello al poseer la cualidad de ser una enfermedad dinámica, en otras palabras no siempre estaban presentes todos los síntomas, se decide incluir criterios de laboratorio y clínicos para diferenciarlo como dengue grave y no grave, en dicha clasificación se divide en DEN con signos de alarma y DEN sin signos de alarma. Por otra parte, en el año 2015, la OMS en busca de mejorar la vigilancia epidemiológica del DEN, en otras palabras, se introducen los signos y síntomas de alarma con el fin de identificar la probable evolución de la enfermedad a su forma grave.

El dengue con signos de alarma se define en los pacientes que viven en áreas endémicas o que en los últimos 14 días posteriormente a visitar estas áreas han presentado fiebre asociado a náuseas, vómitos, exantema, cefalea, dolor retro-orbitario, mialgia, artralgia, petequias, leucopenia y en pacientes pediátricos residentes de estas zonas con fiebre a estudio de 2 a 7

días de evolución, paralelamente, a los pacientes que están en peligro de muerte, por choque, dificultad respiratoria por extravasación de plasma, sangrado grave y compromiso de órganos importantes durante el cuarto o quinto día de la enfermedad se conoce como dengue grave. La importancia de clasificar a los pacientes con base a estos criterios se realiza con el fin de determinar el nivel de complejidad de la institución en la que se tratará la enfermedad.

La población pediátrica, en particular, es la más afectada por la menor capacidad de compensar la extravasación de plasma capilar, explicado por su microvasculatura más permeable, esto se refleja en la mayor mortalidad registrada en países en vías de desarrollo. También se ha asociado como factor de riesgo el sexo femenino, así como el alto índice de masa corporal, y es relevante mencionar la pobreza. Un estudio realizado en Cuba demuestra la funcionalidad de la identificación de signos de alarma en pacientes pediátricos, reflejándose en la disminución de las complicaciones por la enfermedad, el dolor abdominal y los vómitos también fueron predictores de dengue grave en estudios realizados en Singapur y Rio de Janeiro. La Dra. Odette Chinchilla comparte esta aseveración respecto a los signos de alarma como predictores de dengue grave e indica que en su experiencia el dolor abdominal es el más frecuente e importante, en segundo lugar los vómitos y sangrado, con excepción de la epistaxis.

La hemoconcentración se produce por el aumento de citoquinas que aumenta la permeabilidad vascular y aumenta la extravasación al tercer espacio, la trombocitopenia se asocia a aumento policlonal de linfocitos T y de anticuerpos IgM que muestra una reacción cruzada entre moléculas plaquetarias y antígenos virales, por consiguiente, se aumenta la lisis y agregación plaquetaria. Los profesionales de salud entrevistados consideran que el hallazgo de trombocitopenia y hematocrito elevado constituyen un factor predictor de dengue grave ya que son un reflejo del daño endotelial existente. Además, comentan que los pacientes se presentan con manifestaciones hemorrágicas cuando presentan un valor inferior a 5,000. Por otra parte, también se presentan pacientes con signos de alarma cuyo valor inicial de plaquetas es por debajo de 50 000 plaquetas/ mm<sup>3</sup> pero que al realizarse controles van evidenciando descenso. La Dra. Chinchilla comenta que ha evidenciado pacientes con signos de alarma quienes presentaron valores de trombocitopenia entre 70 y 80 000 plaquetas/mm<sup>3</sup>. La alteración electrolítica más frecuente encontrada en los hallazgos de laboratorio es la hiponatremia, lo cual es confirmado por la opinión de los expertos, la cual resuelve paralelamente al cuadro clínico.

Existe controversia sobre la efectividad de los criterios clínicos y de laboratorio para el diagnóstico del dengue. En primer lugar, se ha discutido el uso de la prueba de torniquete como una prueba complementaria más que diagnóstica y su aplicación rutinaria. Según el Dr. Paul Chinchilla y la Dra. Odette Chinchilla esta prueba podría ser de utilidad en un servicio de salud de primer nivel de atención donde no se tiene acceso inmediato a las pruebas de laboratorio diagnósticas. Lo cual en contraste con la opinión de la Dra. Gabriela Córdova al mencionar que es una prueba rápida y sencilla de realizar que se utiliza para evaluar fragilidad capilar, sin embargo considera que la utilizan como una prueba para diagnóstico diferencial y no la indicaría por el riesgo de producir mayor fragilidad capilar y sangrado.

En segundo lugar, se ha sugerido en pacientes que presentan sintomatología menor a 5 días de evolución realizar ELISA NS1 o RT-PCR, en caso contrario el paciente supere los 5 días de evolución o estas sean negativas, se debe realizar ELISA IgM para confirmar el caso. Además, la literatura indica la importancia para determinar si el paciente cursa con una primoinfección o una infección secundaria por medio de la detección de ELISA IgG, debido a la vinculación de la infección secundaria a la evolución hacia dengue grave. La Dra. Gabriela Córdova indica que es útil determinar el serotipo del virus del dengue como predictor de dengue grave, ya que está documentado en la literatura que las infecciones dadas por serotipo DEN 4 y DEN 2 son las más graves y al tratarse de una segunda infección es importante determinar el serotipo. Agrega además que la infección secundaria de dengue como factor de riesgo para que este evolucione a dengue grave si tiene relación, ya que la fisiopatología del dengue severo por una infección secundaria es diferente, se explica por la hipótesis en donde un componente anticuerpo dependiente en lugar de neutralizar la infección se une a la misma y permite la entrada del virus a las células del huésped, especialmente a células dendríticas y macrófagos. Intracelularmente, el virus se replica y genera un mayor índice de viremia, por lo que desencadena una mayor liberación de citoquinas inflamatorias que conducen finalmente una enfermedad más grave. La Dra. Odette Chinchilla comenta que como factor de vigilancia epidemiológica también es útil para determinar que serotipo prevalece en determinadas áreas.

El adecuado triaje permite detectar con base en los signos de alarma la adecuada selección de los pacientes que deberán ser referidos a centros hospitalarios de mayor capacidad resolutive. Los centros de primer y segundo nivel de atención deberán de cubrir las necesidades del 95 % de problemas de salud, mientras que los hospitales del tercer nivel sólo deberán cubrir el otro 5 %. La Dra. Gabriela Córdova comparte que durante su formación como pediatra en el

Hospital General San Juan de Dios, evidenció falta del fortalecimiento en el área de primer y segundo nivel. Existe subregistro de los casos o bien clasificación inadecuada de síntomas. Además, no se han educado sobre signos de alarma en la población por lo que regularmente los pacientes son referidos tardíamente y esto en algunos casos compromete el pronóstico del paciente.

Uno de los pilares fundamentales para el control del dengue son las medidas que mitigan la diseminación del vector. Se ha descrito el uso de repelentes en la población pediátrica aceptados por la CDC. La opinión de todos los pediatras concuerda con lo revisado en la literatura sobre evitar el uso de repelentes en pacientes menores de 3 años. Indican que la principal medida de control sobre el dengue es la educación sanitaria, por lo que consideran que el uso de repelentes es un paso para el control más no la solución.

También se han llevado a cabo otras estrategias como las ovitrampas y el uso de bacterias simbióticas como *Wolbachia*, las cuales tienen la finalidad de evitar la eclosión de los huevos, utilizando feromonas y pesticidas, y además modificación genética, respectivamente. El Dr. Paul Chinchilla está de acuerdo con estas estrategias ya que las ovitrampas son fáciles de reproducir, sin embargo no existen proyectos de bacterias simbióticas en el país.

Hoy en día existen varios estudios respecto al desarrollo de inmunizaciones específicas para dengue. Se ha incluido a la población pediátrica dentro de los ensayos, la vacuna CYD-TDV es la de mayor relevancia ya que ha mostrado protección para el serotipo 3 en estudios que se llevaron a cabo en México. Esta se utiliza en pacientes de 2 a 17 años mostrando el menor riesgo y mayor efectividad. La Dra. Gabriela Córdova comenta que la vacuna fue lanzada oficialmente en el año 2016 en Guatemala por Sanofi. Aún no hay implementación en el sistema público, está disponible en el ámbito privado. Sin embargo, la OMS recomienda estudios de seroprevalencia en la población para la elección de candidatos a la misma y es importante que esté aprobado su uso para pacientes mayores de 9 años.

## CONCLUSIONES

El dengue es una enfermedad con presentación cíclica en países de riesgo que poseen clima tropical y subtropical, cuyo reservorio es el *Ae. Aegypti* e infecta principalmente a los seres humanos. La forma de transmisión por excelencia es a través de la picadura del mosquito, sin embargo, existen pocos casos reportados en la literatura de transmisión vertical. El DENV tiene la característica inherente de parasitismo intracelular, lo cual indica que su ciclo se lleva a cabo en las células humanas.

El primer caso probable en la historia fue atribuido a la Dinastía Jin desde el año 265 a 420 D.C, posteriormente hasta el año 1789 el Dr. Benjamín Rush reportó el primer caso de un paciente con fiebre de dengue. Desde la Segunda Guerra Mundial se presentaron casos alrededor de todo el mundo cada 1 a 30 años, y a partir de lo que se describe en la literatura como el suceso más importante en la historia del dengue, la epidemia cubana del año 1981, la distribución de casos se estableció en la región de las Américas cuya característica es presentar picos epidémicos cada 3 a 5 años.

En Guatemala, el primer caso y deceso fue descrito en un paciente pediátrico en el departamento de Zacapa en el año 1995, certificado por la OPS, oficialmente en el año 1999 se confirma la circulación de los cuatro serotipos de dengue en el país. A nivel de toda la región de las Américas el año 2015 se consideró el año epidémico hasta que se incrementó en 30% la incidencia de casos por dengue en el año 2019, activando alertas epidemiológicas en todo el continente lo cual continúa con la misma tendencia para el año 2020.

El diagnóstico de dengue se ve limitado clínicamente debido a la variabilidad e inespecificidad de los síntomas en los niños. Por lo cual la clasificación de la OMS ha integrado de manera completa hallazgos clínicos y de laboratorio para el manejo y referencia oportuna, siendo esta un eje principal en el primer nivel de atención debido a la alta demanda en pacientes pediátricos que consultan por sintomatología inespecífica

Los signos de alarma pueden utilizarse como predictores de dengue grave lográndose identificar en diferentes sistemas. Según la evidencia en la revisión bibliográfica y la opinión de expertos concuerdan que el dolor abdominal es el signo de alarma más común y confiable para la detección temprana de complicaciones por dengue.

## RECOMENDACIONES

Al gremio médico, ampliar el estudio en la transmisión vertical de dengue, debido a que existen pocos casos reportados en el mundo, así como revisiones bibliográficas al respecto.

Al Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social, promover el fortalecimiento de los programas existentes del primer y segundo nivel de atención para la prevención del dengue, así como la capacitación del personal sanitario a cargo sobre la identificación de los signos de alarma.

A la comunidad científica de Guatemala, al vivir en un país endémico se le incentiva a realizar investigaciones ampliando temáticas relacionadas con factores de riesgo en diferentes regiones, y en población de alto riesgo como niños, embarazadas y adultos mayores.

A profesionales de la salud que implementan el uso de vacunas contra el dengue en la práctica privada, para que realicen el reporte de caso y así identificar el comportamiento de la enfermedad en el paciente.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Organización Mundial de la Salud [en línea]. Ginebra: OMS; 2020 [actualizado 24 Jun 2020; citado 07 Jul 2020]; Dengue y dengue grave; [aprox. 13 pant.]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/dengue-and-severe-dengue>
2. Arenas R. Dengue. En: Ledezma P, de León J, Bernal M, González J, editores. Dermatología. Atlas, diagnóstico y tratamiento. 6 ed. México: McGraw Hill; 2015: p. 593-599.
3. Márquez Benítez Y, Monroy Cortés KJ, Martínez Montenegro EG, Peña García VH, Monroy Díaz AL. Influencia de la temperatura ambiental en el mosquito Aedes spp y la transmisión del virus del dengue. Rev CES Med [en línea]. 2019 [citado 10 Jul 2020]; 33 (1): 42-50. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/cesm/v33n1/0120-8705-cesm-33-01-42.pdf>
4. Organización Mundial de la Salud. Enfermedades tropicales desatendidas: Proyecto de hoja de ruta para las enfermedades tropicales desatendidas 2021-2030. Informe del Director General OMS [en línea]. Ginebra: OMS; 2020 [citado 20 Ago 2020]. Disponible en: [https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf\\_files/WHA73/A73\\_8-sp.pdf](https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA73/A73_8-sp.pdf)
5. Organización Panamericana de la Salud. Actualización epidemiológica dengue [en línea]. Washington D.C.: OPS/OMS; 2020 [citado 27 Ago 2020]. Disponible en: <https://www.paho.org/sites/default/files/2020-02/2020-feb-7-phe-actualizacion-epi-dengue.pdf>
6. Pavlicich V. Dengue: revisión y experiencia en pediatría. Arch Pediatr Urug [en línea]. 2016 [citado 21 Abr 2020]; 87 (2): p. 143-156. Disponible en: <http://www.scielo.edu.uy/pdf/adp/v87n2/v87n2a11.pdf>
7. Organización Panamericana de la Salud. Estrategia de gestión integrada para la prevención y control del dengue en la Región de las Américas [en línea]. Washington D.C.: OPS/OMS; 2017 [citado 21 Abr 2020]. Disponible en: [http://iris.paho.org/xmlui/bitstream/handle/123456789/34859/OPSCHA17039\\_spa.pdf?sequence=8&isAllowed=y](http://iris.paho.org/xmlui/bitstream/handle/123456789/34859/OPSCHA17039_spa.pdf?sequence=8&isAllowed=y)
8. Guatemala. Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social. Departamento de Epidemiología. Alerta epidemiológica VIGEPI No. 04-2019 [en línea]; Guatemala: MSPAS; 2019 [citado 21 Abr 2020]. Disponible en: <http://epidemiologia.mspas.gob.gt/files/Publicaciones%202019/Alertas/Alerta%20Dengue%20DNE%20%2004-2019.pdf>

9. Guatemala. Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social. Departamento de Epidemiología. Alerta epidemiológica VIGEPO No. 01-2020 [en línea]; Guatemala: MSPAS; 2020 [citado 21 Abr 2020]. Disponible en: <http://epidemiologia.mspas.gob.gt/files/2020/alertaepidemiologica/VIGEPI012020.pdf>
10. World Health Organization. Dengue guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control: new edition [en línea]. Suiza: WHO; 2009 [citado 20 Mayo 2020]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/44188>
11. Organización Panamericana de la Salud, Organización Mundial de la Salud. Dengue: guías para la atención de enfermos en la región de las Américas [en línea]. Washington, D.C.: OPS; 2016 [citado 20 Mayo 2020]. Disponible en: [https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/28232/9789275318904\\_esp.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/28232/9789275318904_esp.pdf?sequence=1&isAllowed=y)
12. Lage RJ, Herrera Graña T, Simpson Johnson B, Zulueta Torres Z. Aspectos actualizados sobre dengue. *Rev Inf Cient* [en línea]. 2015 [citado 20 Mayo 2020]; 90(2):374-390. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=551757251018>
13. Acosta EG. La entrada del virus dengue a la célula huésped. [tesis doctoral en línea]. Argentina: Universidad de Buenos Aires, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales; 2011. [citado 20 Mayo 2020]. Disponible en: [https://bibliotecadigital.exactas.uba.ar/download/tesis/tesis\\_n4890\\_Acosta.pdf](https://bibliotecadigital.exactas.uba.ar/download/tesis/tesis_n4890_Acosta.pdf)
14. Schneemann A. The structural and functional role of RNA in icosahedral virus assembly. *Annu Rev Microbiol* [en línea]. 2006 [citado 20 Mayo 2020]; 60: 51-67. doi: <https://doi.org/10.1146/annurev.micro.60.080805.142304>
15. Velandia ML, Castellanos JE. Virus del dengue: estructura y ciclo viral. *Infect* [en línea]. 2011 [citado 20 Mayo 2020]; 15(1): 33-43. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/inf/v15n1/v15n1a06.pdf>
16. Vásquez Gónzales A. Búsqueda de flavivirus en mosquitos de humedales españoles. Análisis molecular del virus West Nile y otros flavivirus. [tesis Doctoral en línea]. España: Universidad Complutense de Madrid, Facultad de Veterinaria; 2010 [citado 28 Mayo 2020]. Disponible en: <https://eprints.ucm.es/11988/1/T30950.pdf>
17. Martínez-Cuellar C, Lovera D, Galeano F, Gatti L, Arbo A. Non-structural protein 1 (NS1) of dengue virus detection correlates with severity in primary but not in secondary dengue

- infection. *J Clin Virol* [en línea]. 2020 [citado 20 Mayo 2020]; 124. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104259>
18. De Oliveira AS, da Silva ML, Oliveira AF, da Silva CC, Teixeira RR, De Paula SO. NS3 and NS5 proteins: important targets for anti-dengue drug design. *J Braz Chem Soc* [en línea]. 2014 [citado 22 Mayo 2020]; 25 (10):1759-1769. doi: <http://dx.doi.org/10.5935/0103-5053.20140057>
  19. Sánchez Leal L. Papel vectorial del mosquito Aedes. [trabajo de Fin de Grado]. España: Universidad Complutense de Madrid, Facultad de Farmacia; 2016 [citado 20 Mayo 2020]. Disponible en: <http://147.96.70.122/Web/TFG/TFG/Memoria/LAURA%20SANCHEZ%20REAL.pdf>
  20. Martínez Torres E. Dengue. *Estud Av* [en línea]. 2008 [citado 20 Mayo 2020]; 22 (64):33-52. doi: <https://doi.org/10.1590/S0103-40142008000300004>
  21. Duran CA, Lanza TM, Plata JA. Fisiopatología y diagnóstico del dengue. *Rev Med Hondur* [en línea]. 2010 [citado 20 Mayo 2020]; 78 (3):113-168. Disponible en: <http://cidbimena.desastres.hn/RMH/pdf/2010/pdf/Vol78-3-2010-8.pdf>
  22. Talarico LB. La entrada del virus dengue a la célula como un potencial blanco antiviral: estudio de polisacáridos sulfatados como antivirales. *Quím viva* [en línea]. 2008 [citado 20 Mayo 2020]; 2(7): 113-121. Disponible en: <http://www.quimicaviva.qb.fcen.uba.ar/v7n2/talarico.pdf>
  23. Beita Jiménez J, Salazar Arias N, Valverde Gómez M. TEMA -2016: Patogénesis de la enfermedad por virus del dengue. *Rev CI EMed UCR* [en línea]. 2016 [citado 19 Mayo 2020]; 6(2): 11-15. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revcliescmed/ucr-2016/ucr162j.pdf>
  24. Daughaday CC, Brandt WE, McCown JM, Russell PK. Evidence for two mechanisms of dengue virus infection of adherent human monocytes: Trypsin-sensitive virus receptors and trypsin-resistant immune complex receptors. *Infect Immun* [en línea]. 1981 [citado 18 Mayo 2020]; 32(2): 469-473. Disponible en: <https://iai.asm.org/content/iai/32/2/469.full.pdf>
  25. del Ángel RM. Entrada del virus del dengue: Moléculas que pueden modular la patogenia viral. *Cinvestav* [en línea]. 2006 [citado 19 Mayo 2020]; 38-43. Disponible en: [https://nanopdf.com/download/entrada-del-virus-del-dengue-moleculas-que-pueden\\_pdf](https://nanopdf.com/download/entrada-del-virus-del-dengue-moleculas-que-pueden_pdf)
  26. Songprakhon P, Limjindaporn T, Chuen Perng G, Puttikhunt C, Thaingtamtanha T, Dechtawewat T, et al. Human glucose-regulated protein 78 modulates intracellular

- production and secretion of nonstructural protein 1 of dengue virus. *J Gen Virol* [en línea]. 2018 [citado 19 Mayo 2020]; 99: 1391-1406. doi: <https://doi.org/10.1099/jgv.0.001134>
27. Hildari KIPJ, Suzuki T. Dengue virus receptor. *Trop Med Health* [en línea]. 2011 [citado 19 Mayo 2020]; 39(4): 37-43. Disponible en: [https://www.jstage.jst.go.jp/article/tmh/39/4SUPPLEMENT/39\\_2011-S03/\\_pdf/-char/en](https://www.jstage.jst.go.jp/article/tmh/39/4SUPPLEMENT/39_2011-S03/_pdf/-char/en)
28. Reyes-del Valle J, Chávez-Salinas S, Medina F, del Angel RM. Heat shock protein 90 and heat shock protein 70 are components of dengue virus receptor complex in human cells. *J Virol* [en línea]. 2005 [citado 19 Mayo 2020]; 79(8): 4557-4567. Disponible en: <https://jvi.asm.org/content/jvi/79/8/4557.full.pdf>
29. Miller JL, deWet BJM, Martinez-Pomares L, Radcliffe CM, Dwek RA, Rudd PM, et al. The mannose receptor mediates dengue virus infection of macrophages. *PLoS Pathog* [en línea]. 2008 [citado 19 Mayo 2020]; 4(2): e17 1-11. Disponible en: <https://journals.plos.org/plospathogens/article/file?id=10.1371/journal.ppat.0040017&type=printable>
30. Navarro-Sanchez E, Altmeyer R, Amara A, Schwartz O, Fieshi F, Virelizier JL, et al. Dendritic-cell-specific ICAM3-grabbing non-integrin is essential for the productive infection of human dendritic cells by mosquito-cell-derived dengue viruses. *EMBO Rep* [en línea]. 2003 [citado 19 Mayo 2020]; 4(7): 723-727. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1326316/pdf/4-embor866.pdf>
31. Aoki C, Hidari KIPJ, Itonori S, Yamada A, Takahashi N, Kasama T, et al. Identification and characterization of carbohydrate molecules in mammalian cells recognized by dengue virus type 2. *J Biochem* [en línea]. 2006 [citado 19 Mayo 2020]; 139(3): 607-614. Disponible en: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/mdl-16567427>
32. Martinez-Barragán JJ, del Angel RM. Identification of a putative coreceptor on Vero cells that participates in dengue 4 virus infection. *J Virol* [en línea]. 2001 [citado 19 Mayo 2020]; 75(17): 7818-7827. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC115024/pdf/jv007818.pdf>
33. Wei HJ, Jiang LF, Fang DY, Guo HY. Dengue virus type 2 infects human endothelial cells through binding of the viral envelope glycoprotein to cell surface polypeptides. *J Gen Virol* [en línea]. 2003 [citado 19 Mayo 2020]; 84: 3095-3098. Disponible en: <https://www.microbiologyresearch.org/docserver/fulltext/jgv/84/11/vir843095.pdf?expires>

=1590374218&id=id&accname=guest&checksum=F8427472D33522F6C2A8339F77BD8  
906

34. Cruz-Oliveira C, Freire JM, Conceição TM, Higa LM, Castanho MARB, Da Poian AT. Receptors and routes of dengue virus entry into the host cells. *FEMS Microbiol* [en línea]. 2015 [citado 19 Mayo 2020]; 39: 155-170. Disponible en: <https://academic.oup.com/femsre/article/39/2/155/635122>
35. Gutiérrez M, López S. Mecanismos de entrada de virus: una manera de conocer a la célula. *TIP* [en línea]. 2010 [citado 19 Mayo 2020]; 13(1): 26-34. Disponible en: <http://www.scielo.org.mx/pdf/tip/v13n1/v13n1a3.pdf>
36. Pereira-Prado V, Tapia G, Bologna-Molina R. CAVEOLINA-1 implicaciones fisiológicas y patológicas. *Odontoestomatología* [en línea]. 2017 [citado 19 Mayo 2020]; 19(30): 91-95. Disponible en: <http://www.scielo.edu.uy/pdf/ode/v19n30/1688-9339-ode-19-30-00092.pdf>
37. Arredondo-García JL, Méndez-Herrera A, Medina-Cortina H. Arbovirus en Latinoamérica. *Acta pediatri Mex* [en línea]. 2016 [citado 20 Mayo 2020]; 37 (2): p. 111-131. Disponible en: <http://www.scielo.org.mx/pdf/apm/v37n2/2395-8235-ape-37-02-00111.pdf>
38. Salgado DM, Rodríguez JA, Lozano LP, Zabaleta TE. Dengue perinatal. *Biomédica* [en línea]. 2013 [citado 17 Mayo 2020];33(1):14-21. Disponible en: <https://revistabiomedica.org/index.php/biomedica/article/view/1449>
39. Romero-Santacruz E, Lira-Canul JJ, Pacheco-Tugores F, Palma-Chan AG. Dengue neonatal. Presentación de casos clínicos. *Ginecol Obstet México* [en línea]. 2015 [citado 18 Mayo 2020];83(05):308-15. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=58231>
40. Manzano Nunez R, Zapata Copete J, Garcia Perdomo H, Gomez Puerto D, Solis Velasco M. Dengue Perinatal: Reporte de Caso. *Rev Chil Pediatr*. 2018 [citado 18 Mayo 2020];88(06): 765-770. Disponible en: <http://www.revistachilenadepediatria.cl/index.php/rchped/article/view/63Carrasco>
41. Navas-Parejo JR, Avila Montes GA. Transmisión vertical de dengue en Honduras: primer reporte de caso en Centro América. *Rev Med Hondur* [en línea].2009 [citado 18 Mayo 2020];77(1):20-2. Disponible en: <http://www.bvs.hn/RMH/pdf/2009/pdf/Vol77-1-2009-6.pdf>
42. Guatemala. Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social. Protocolo para el manejo clínico de dengue [en línea]. Guatemala: MSPAS; 2019 [citado 18 Mayo 2020] Disponible en:

- <http://epidemiologia.mspas.gob.gt/files/Publicaciones%202019/Protocolos/protocolo%20cl%C3%ADnico%20de%20dengue.pdf>
43. Watts Santos A, Ocampo Candiani J. Manifestaciones dermatológicas en dengue, zika y chikungunya. *Dermatología CMQ* [en línea]. 2019 [citado el 16 Mayo 2020];17(1):52-8. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/cosmetica/dcm-2019/dcm191m.pdf>
  44. Pothapregada S, Kamalakannan B, Thulasingham M. Clinical profile of atypical manifestations of dengue fever. *Indian J Pediatr* [en línea]. 2016 [citado 17 Mayo 2020];83(6):493-9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7102293/>
  45. Dotres Martinez C, Fallat Machado G, Rojo Concepción M, Aliño Santiago M, Martinez Torres E. Dengue hemorrágico en el niño. *Cad saúde pública* [en línea]. 1987 [citado 07 Jun 2020]; 3 (2): 158-180. Disponible en: <http://www.scielo.br/pdf/csp/v3n2/v3n2a04.pdf>
  46. Lugones Botell M, Ramírez Bermúdez M. Dengue. *Rev Cubana Med Gen Integr* [en línea]. 2012 [citado 08 Jun 2020]; 28 (1): 123-126. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/mgi/v28n1/mgi15112.pdf>
  47. Rey JR, Lounibos P. Ecología de *Aedes aegypti* y *Aedes albopictus* en América y transmisión de enfermedades. *Biomédica* [en línea]. 2015 [citado 08 Jun 2020]; 35 (2): 177-85. doi: <https://doi.org/10.7705/biomedica.v35i2.2514>
  48. Organización Panamericana de la Salud. Agencia mexicana de cooperación internacional para el desarrollo. Plan maestro mesoamericano de gestión integrada para la prevención y control del dengue y chikungunya [en línea]. México: OPS/OMS; 2015 [citado 08 Jun 2020]. Disponible en: <https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2017/2015-chamesoamerican-master-plan-dengue-sp.pdf>
  49. Pan American Health Organization. *Epidemiological Bulletin*. PAHO [en línea]. 1997 [citado 15 Jun 2020]; 18 (2): 1-16. Disponible en: [https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/46241/EB\\_v18n2.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/46241/EB_v18n2.pdf?sequence=1&isAllowed=y)
  50. *Encyclopædia Britannica* [en línea]. United Kingdom: Encyclopædia Britannica, inc; 2020 [actualizado 24 Jul 2020; citado 28 Jul 2020]. Dengue; [aprox. 14 pant.]. Disponible en: <https://www.britannica.com/science/dengue>
  51. Ochoa Ortega MR, Casanova Moreno MC, Díaz Domínguez MA. Análisis sobre el dengue, su agente transmisor y estrategias de prevención y control. *Rev Arch Med Camagüey* [en línea]. 2015 [citado 10 Jun 2020];19(2): 189-202. Disponible en: <http://www.revistaamc.sld.cu/index.php/amc/article/view/3117/2054>

52. Organización Panamericana de la Salud. Boletín Epidemiológico. El dengue en las Américas 1980-1987. PAHO [en línea]. 1989 [citado 18 Jun 2020]; 10 (1): 1-8. Disponible en:  
<https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/32638/8357.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
53. Villatoro G. Historia del dengue en Guatemala. [tesis Maestría en línea] Guatemala: Universidad de San Carlos de Guatemala, Facultad de Humanidades; 2006 [citado 09 Jun 2020]. Disponible en: [http://biblioteca.usac.edu.gt/tesis/07/07\\_1795.pdf](http://biblioteca.usac.edu.gt/tesis/07/07_1795.pdf)
54. Argentina. Ministerio de Salud. Enfermedades infecciosas Dengue. Guía para el equipo de salud. Argentina: MSAL [en línea]. 2013 [citado 1 Ago 2020]. Disponible en: <http://www.msal.gob.ar/images/stories/epidemiologia/pdf/guia-dengue.pdf>
55. Fajardo-Dolci G, Meljem-Moctezuma J, Vicente-González E, Venegas-Páez FV, Mazón-González B, Aguirre-Gas HG. El dengue en México, conocer para mejorar la calidad de atención. Rev Med Inst Mex Seguro Soc [en línea]. 2012 [citado 1 Ago 2020]; 50 (6): 631-639. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/imss/im-2012/im126i.pdf>
56. Tamayo Escobar OE, García Olivera TM, Escobar Yéndez CNV, González Rubio CD, Castro Peraza CO. La reemergencia del dengue: un gran desafío para el sistema sanitario latinoamericano y caribeño en pleno siglo XXI. MEDISAN [en línea]. 2019 [citado 1 Ago 2020]; 23 (2): 308-324. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/san/v23n2/1029-3019-san-23-02-308.pdf>
57. Hoyos Rivera A, Pérez Rodríguez A. Actualización en aspectos epidemiológicos y clínicos del dengue. Rev Cubana Salud Pública [en línea]. 2010 [citado 1 Ago 2020]; 36(1):149-164. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-34662010000100015&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-34662010000100015&lng=es). <http://scielo.sld.cu/pdf/san/v23n2/1029-3019-san-23-02-308.pdf>
58. Ávila Agüero ML, Camacho Badilla K, Brea del Castillo J, Cerezo L, Dueñas L, Luque M, et al . Epidemiología del dengue en Centroamérica y República Dominicana. Rev chil infectol [en línea]. 2019 [citado 1 Ago 2020]; 36 (6): 698-706. Disponible en: [https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0716-10182019000600698&lng=es](https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182019000600698&lng=es)
59. Organización Panamericana de la Salud. Dengue en la Región de las Américas. [en línea]. 2012 [citado 1 Ago 2020]. Disponible en: <https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2013/hidengue.pdf>
60. Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades. [en línea]. Washington D. C.: Departamento de Salud y Servicios Humanos; 2019 [actualizado 10 Dic 2019; citado 1

- Ago 2020]; Dengue en los Estados Unidos y sus territorios; [aprox. 1 pant.]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/dengue/es/areaswithrisk/in-the-us.html>
61. Bouri N, Kirk Sell T, Franco C, Adalja AA, Henderson DA, Hynes NA. Return of epidemic dengue in the United States: Implications of the public health practitioner. *Public Health Rep* [en línea]. 2012 [citado 1 Ago 2020]; 127 (3): 259-266. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3314069/>
62. Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades. [en línea]. Washington D. C.: Departamento de Salud y Servicios Humanos; 2020 [actualizado 2 Jul 2020; citado 1 Ago 2020]; Dengue cases in the US; [aprox. 4 pant.]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/dengue/statistics-maps/2020.html>
63. Owen D. Dengue: Philippines declares national epidemic as cases surge across South East Asia. *BMJ* [en línea]. 2019 [citado 1 Ago 2020]; 366: l5098. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.l5098>
64. European Centre for Disease Prevention and Control. Local transmission of dengue fever in France and Spain [en línea]. Stockholm: ECDC; 2018 [citado 1 Ago 2020]. Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/08-10-2018-RRA-Dengue-France.pdf>
65. Montalvo Millán AE, Mora AM. Influence of the health determinants in the geo-demographic distribution of dengue. *Multimed* [en línea]. 2016 [citado 1 Ago 2020]; 20(5): 163-178. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/multimed/mul-2016/mul165l.pdf>
66. Control del vector *Aedes aegypti* y medidas preventivas en el contexto del Zika: nota técnica para UNICEF. [en línea]. País: [UNICEF]; 2016 Mayo [citado 2 Ago 2020]. Disponible en: <https://www.unicef.org/lac/media/1381/file/PD%20Publicaci%C3%B3n%20Control%20de%20vector%20Aedes%20aegypti%20y%20medidas%20preventivas.pdf>
67. Vasquez Rodríguez A B. Factores geográficos, ecológicos y sociodemográficos en la ocurrencia de dengue en Cundinamarca. [tesis Magister en línea]. Bogotá: Universidad Nacional de Colombia, Facultad de Medicina Departamento de Salud Pública; 2019. [citado 1 Ago 2020]. Disponible en: <http://www.bdigital.unal.edu.co/72585/1/Tesis%20AnaB%20Vasquez%2007%2006%2019.pdf>
68. Fitzpatrick C, Haines A, Bangert M, Farlow A, Hemingway J, Velayudhan R. An economic evaluation of vector control in the age of a dengue vaccine. *PLoS Negl Trop Dis* [en línea]. 2017 [citado 22 Jul 2020]; 11 (8):1-27. Disponible en:

- <https://journals.plos.org/plosntds/article/file?id=10.1371/journal.pntd.0005785&type=printable>
69. Hoyos Rivera CA, Pérez Rodríguez CA, Hernández Meléndrez CE. Factores de riesgos asociados a la infección por dengue en San Mateo, Anzoátegui, Venezuela. *Rev Cubana Med Gen Integr* [en línea]. 2011 [citado 22 Jul 2020]; 27 (3): 388-395. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/mgi/v27n3/mgi09311.pdf>
  70. Grande AJ, Reid H, Thomas E, Foster C, Darton TC. Tourniquet test for dengue diagnosis: systematic review and meta-analysis of diagnostic test accuracy. *PLoS Negl Trop Dis* [en línea]. 2016 [citado 24 Jun 2020]; 10(8):e0004888. doi:<https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0004888>
  71. Choudhury J, Shastri D [en línea]. [actualizado 28 Sept 2015; citado 25 Jun 2020]; Diagnóstico y manejo del dengue en niños; [aprox. 18 pant.]. Disponible en: <https://www.intramed.net/contenidover.asp?contenidoid=87433>
  72. Pothapregada S, Kamalakannan B, Thulasingham M, Sampath S. Is reactive dengue NS1 antigen test a warning call for hospital admissions?. *J Clin Diagn Res* [en línea]. 2016 [citado 25 Jun 2020]; 10(4): SC04 - SC07. doi: 10.7860/JCDR/2016/16178.7636
  73. Sánchez Lerma L, Pérez Gutiérrez N, Pavas Escobar NC. Dengue: una causa frecuente de síndrome febril agudo en el Departamento de El Meta, Colombia. *Rev haban cienc méd* [en línea]. 2017 [citado 23 Jul 2020]; 16 (2): 256-267. Disponible en: <http://www.revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/view/1822/1798>
  74. Frantchez V, Fornelli R, Pérez Sartori G, Arteta Z, Cabrera S, Sosa L. et al. Dengue en adultos: diagnóstico, tratamiento y abordaje de situaciones especiales. *Rev Méd Urug* [en línea]. 2016 [citado 20 Jul 2020]; 32 (1):43-51. Disponible en: <http://www.scielo.edu.uy/pdf/rmu/v32n1/v32n1a06.pdf>
  75. Organización Panamericana de la Salud, Organización Mundial de la Salud. Dengue. Guía de manejo clínico [en línea]. 2012 [citado 1 Ago 2020]. Disponible en:[https://www.paho.org/par/index.php?option=com\\_docman&view=download&category\\_slug=publicaciones-con-contrapartes&alias=389-dengue-guia-de-manejo-clinico&Itemid=253](https://www.paho.org/par/index.php?option=com_docman&view=download&category_slug=publicaciones-con-contrapartes&alias=389-dengue-guia-de-manejo-clinico&Itemid=253)
  76. Vignolo J, Vacarezza M, Álvarez C, Sosa A. Niveles de atención, de prevención y atención primaria de la salud. *Arch Med Int* [en línea]. 2011 [citado 2 Ago 2020];33(1):7-11. Disponible en: [http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1688-423X2011000100003&lng=es](http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-423X2011000100003&lng=es)

77. Martínez Torres E. La prevención de la mortalidad por dengue: un espacio y un reto para la atención primaria de salud. *Rev Panam Salud Pública* [en línea]. 2006 [citado 2 Ago 2020]; 20 (1): 60-72. Disponible en: <https://scielosp.org/article/rpsp/2006.v20n1/60-74/es/>
78. Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades. [en línea]. Washington D. C.: Departamento de Salud y Servicios Humanos; 2019 [actualizado 3 Oct 2019; citado 10 Ago 2020]; Prevent mosquito bites; [aprox. 4 pant.]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/dengue/prevention/prevent-mosquito-bites.html>
79. Mudin RN. Dengue incidence and the prevention and control program in Malaysia. *IUM Med J MALAYSIA* [en línea]. 2015 [citado 10 Ago 2020]; 14 (1): 5–9. Disponible en: <https://journals.iium.edu.my/kom/index.php/imjm/article/view/447/243>
80. Rather IA, Parray HA, Lone JB, Paek WK, Lim J, Bajpai VK, et al. Prevention and control strategies to counter dengue virus infection. *Front Cell Infect Microbiol* [en línea]. 2017 [citado 10 Ago 2020]; 7. Disponible en: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fcimb.2017.00336/full>
81. Gandhi G, Chapla J, Reddy Naik B. Data mapping of vector borne disease with geographical information system & global position system technology: in tribal areas Khammam District, Telangana State. *Int J Mosq Res* [en línea]. 2017 [citado 10 Ago 2020]; 4 (2): 39–43. Disponible en: <http://www.dipterajournal.com/pdf/2017/vol4issue2/PartA/3-6-10-404.pdf>
82. Scarpino SV, Meyers LA, Johansson MA. Design strategies for efficient arbovirus surveillance. *Emerg Infect Dis* [en línea]. 2017 [citado 10 Ago 2020]; 23 (4): 642–644. Disponible en: [http://wwwnc.cdc.gov/eid/article/23/4/16-0944\\_article.htm](http://wwwnc.cdc.gov/eid/article/23/4/16-0944_article.htm)
83. Johnson BJ, Ritchie SA, Fonseca DM. The state of the art of lethal oviposition trap-based mass interventions for arboviral control. *Insects* [en línea]. 2017 [citado 11 Ago 2020]; 8 (1): 5. Disponible en: <http://www.mdpi.com/2075-4450/8/1/5>
84. Boonchutima S, Kachentawa K, Limpavithayakul M, Prachansri A. Longitudinal study of Thai people media exposure, knowledge, and behavior on dengue fever prevention and control. *J Infect Public Health* [en línea]. 2017 [citado 11 Ago 2020]; 10 (6): 836–841. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1876034117300515>
85. George LS, S. A, Paul N, Leelamoni K. Community based interventional study on dengue awareness and vector control in a rural population in Ernakulam, Kerala. *Int J Community Med Public Heal* [en línea]. 2017 [citado 11 Ago 2020]; 4 (4): 962. Disponible en: <http://www.ijcmph.com/index.php/ijcmph/article/view/1173>
86. Saldaña MA, Hegde S, Hughes GL. Microbial control of arthropod-borne disease. *Mem Inst Oswaldo Cruz* [en línea]. 2017 [citado 13 Ago 2020]; 112 (2): 81–93. Disponible en:

[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0074-02762017000200081&lng=en&tlng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0074-02762017000200081&lng=en&tlng=en)

87. Araújo HRC, Carvalho DO, Ioshino RS, Costa-da-Silva AL, Capurro ML. Aedes aegypti control strategies in Brazil: incorporation of new technologies to overcome the persistence of dengue epidemics. *Insects* [en línea]. 2015 [citado 14 Ago 2020]; 6 (2): 576–594. Disponible en: <http://www.mdpi.com/2075-4450/6/2/576>
88. Wilke ABB, Marrelli MT. Paratransgenesis: a promising new strategy for mosquito vector control. *Parasit Vectors* [en línea]. 2015 [citado 13 Ago 2020]; 8 (1): 342. Disponible en: <http://www.parasitesandvectors.com/content/8/1/342>
89. Ong SQ, Jaal Z. Investigation of mosquito oviposition pheromone as lethal lure for the control of Aedes aegypti (L.) (Diptera: Culicidae). *Parasit Vectors* [en línea]. 2015 [citado 17 Ago 2020]; 8 (1): 28. Disponible en: <http://www.parasitesandvectors.com/content/8/1/28>
90. Foundation for Medical Education and Research. [en línea]. Rochester: Mayo Medical School; 2018 [actualizado 16 Feb 2018; citado 12 Ago 2020]; Dengue; [aprox. 8 pant.]. Disponible en: <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/dengue-fever/symptoms-causes/syc-20353078>
91. Côrtes da Silveira LT, Tura B, Santos M. Systematic review of dengue vaccine efficacy. *BMC Infectious Diseases* [en línea]. 2019 [citado 16 Ago 2020]; 19: 1–8. Disponible en: <https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s12879-019-4369-5>
92. Biswal S, Reynales H, Saez-Llorens X, Lopez P, Borja-Tabora C, Kosalaraksa P, et al. Efficacy of a tetravalent dengue vaccine in healthy children and adolescents. *N Engl J Med* [en línea]. 2019 [citado 17 Ago 2020]; 381 (21): 2009–2019. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1903869>
93. Wang R, Yang FJ, Zheng XY, Liao XZ, Fan DY, Chen H, et al. Long-term protection against dengue viruses in mice conferred by a tetravalent DNA vaccine candidate. *Zool Res* [en línea]. 2020 [citado 17 Ago 2020]; 41 (1): 90–93. Disponible en: <http://www.zoores.ac.cn/EN/10.24272/j.issn.2095-8137.2020.016>
94. Lee JS, Lourenço J, Gupta S, Farlow A. A multi-country study of dengue vaccination strategies with Dengvaxia and a future vaccine candidate in three dengue-endemic countries: Vietnam, Thailand, and Colombia. *Vaccine* [en línea]. 2018 [citado 17 Ago 2020]; 36 (17): 2346–2355. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0264410X18303281>
95. World Health Organization. [en línea]. Ginebra: OMS; 2020 [actualizado 19 Abr 2018; citado 18 Ago 2020]; Revised SAGE recommendation on use of dengue vaccine; [aprox.

6 pant.]. Disponible en:  
[http://www.who.int/immunization/diseases/dengue/revised\\_SAGE\\_recommendations\\_dengue\\_vaccines\\_apr2018/en/](http://www.who.int/immunization/diseases/dengue/revised_SAGE_recommendations_dengue_vaccines_apr2018/en/)

96. Thevarajan I, Torresi J, Simmons C. Exploring the role of a recently licensed dengue vaccine in Australian travellers. *Med J Aust* [en línea]. 2020 [citado 18 Ago 2020]; 212 (3): 102. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.5694/mja2.50471>

# ANEXOS

## Anexo No. 1 Abreviaturas

Ae.	Aedes
ARN	Ácido ribonucleico
BiP	Inmunoglobulin heavy-chain-binding protein (Proteína de union a cadena pesada de inmunoglobulina)
CDC	Centers for Disease Control and Prevention (Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades)
CEBM	Centro de Medicina Basada en Evidencia de Oxford
CID	Coagulopatía intravascular diseminada
DCSA	Dengue con signos de alarma
DG	Dengue grave
DEN	Dengue
DENCO	Dengue and Control Study (Multi-Country Study)
DENV	Virus del dengue
DSSA	Dengue sin signos de alarma
E / C / M	Proteína de envoltura / cápside / membrana
ELISA	Enzyme-linked Immunosorbent Assay (Prueba ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas)
Hsp70	Proteína de Shock Térmico 70
Hsp 90	Proteína de Shock Término 90
IgG	Inmunoglobulina G
IgM	Inmnoglobulina M
JEV	Virus de la Encefalitis Japonesa
MR	Receptores de Manosa
MSPAS	Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social
NS	Non structural protein (proteína no estructural)
OMS	Organización Mundial de la Salud
OPS	Organización Panamericana de la Salud
prM	Proteína precursora de membrana
RT-PCR	Reverse transcription polymerase chain reaction (reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa)
SDRA	Síndrome de dificultad respiratoria aguda
WNV	Virus del Nilo Occidental

## Anexo No.2 Matriz de datos de buscadores y términos utilizados

Buscadores	Términos utilizados y operadores lógicos		
	Español	Inglés	
Sitio web OMS	Dengue		
Sitio web OPS	Dengue AND guías	Dengue AND guides	
SciELO	DeCS: Dengue AND aedes		
	DeCS: Dengue AND pediatría		
	DeCS Dengue AND Virus del dengue		
	DeCS: Virus del dengue AND Transmisión Vertical de Enfermedad Infecciosa		
	DeCS: Dengue AND Factores de riesgo		
	DeCS: Dengue AND dengue grave		
	DeCS: Atención primaria de salud /prevención & control		
	Google Scholar	Dengue AND estructural viral	Dengue virus AND Viral structure
		Flavivirus AND virus del dengue	
		Proteína NS1 AND Flavivirus	NS1 protein AND Flavivirus
Aedes aegypti			
Dengue AND Transmisión vertical			
Dengue AND pediatría AND fisiopatología		Dengue AND pediatrics AND Physiopathology	
Dengue AND diagnóstico		Dengue AND diagnosis	
Dengue AND pediatría AND dengue grave			
Dengue AND historia			
Dengue AND epidemiología			
Dengue AND factores de riesgo			
Dengue AND prevención AND control		Dengue AND prevention AND control	
Biblioteca virtual en salud (BVS),		DeCS: Dengue AND Virus del dengue	
IntraMed	DeCS: Dengue AND Diagnóstico		
PubMed	MeSH: Dengue AND Dengue virus		
	MeSH: Dengue AND Pediatrics		
	Subheading: Diagnosis		
	MeSH: Dengue Subheading: Prevention and control		
	MeSH: Dengue vaccines		

Fuente: Elaboración propia

**Anexo No.3 Matriz del tipo de artículos utilizados según el nivel de evidencia y tipo de estudio**

**Tabla No.1 Capítulo 1**

Nivel de evidencia	Tipo de estudio	Término utilizado	Número de artículos
-----	Todos los artículos revisados	-----	168
-----	Artículos utilizados	-----	31
1 <sup>a</sup>	Revisión sistemática de ensayos clínicos controlados	-----	0
1b	Ensayos clínicos controlados	“dengue virus” [MeSH] “viral proteins” [MeSH] “NS1 protein, Flavivirus” [MeSH,]	8
2 <sup>a</sup>	Revisión sistemática de estudios de cohorte	-----	0
2b	Estudio individual de cohortes de baja calidad	“Flavivirus” [MeSH] “dengue virus” [MeSH]	1
3 <sup>a</sup>	Revisión sistemática de casos y controles	“dengue” [MeSH] “pediatrics” [MeSH]	1
3b	Estudio individual de casos y controles	-----	0
4	Serie de casos o estudios de cohortes y caso control de baja calidad	“NS1 protein, Flavivirus” [MeSH] “virus del dengue” [DeCS] “Transmisión Vertical de Enfermedad Infecciosa” [DeCS] “dengue” [DeCS]	5
OTRO	Literatura gris	-----	-----
OTRO	Revisión bibliográfica	“dengue” [DeCS] “aedes” [DeCS] “pediatría” [DeCS] “fisiopatología” [DeCS] “Flavivirus” [DeCS]	16

Fuente: Elaboración propia basado según nivel de evidencia y estudio del Centro de Medicina Basada en Evidencia de Oxford (CEBM)

**Tabla No.2 Capítulo 2**

Nivel de evidencia	Tipo de estudio	Término utilizado	Número de artículos
-----	Todos los artículos revisados	-----	43
-----	Artículos utilizados	-----	14
1 <sup>a</sup>	Revisión sistemática de ensayos clínicos controlados	-----	0
1b	Ensayos clínicos controlados	-----	0
2 <sup>a</sup>	Revisión sistemática de estudios de cohorte	-----	0
2b	Estudio individual de cohortes de baja calidad	-----	0
3a	Revisión sistemática de casos y controles	“dengue” [DeCS] “factores de riesgo” [DeCS]	2
3b	Estudio individual de casos y controles	-----	0
4	Serie de casos o estudios de cohortes y caso control de baja calidad	-----	0
OTRO	Literatura gris	-----	-----
OTRO	Revisión bibliográfica	“dengue” [DeCS] “pediatría” [DeCS] “aedes” [DeCS] “dengue grave” [DeCS]	12

Fuente: Elaboración propia basado según nivel de evidencia y estudio del Centro de Medicina Basada en Evidencia de Oxford (CEBM)

**Tabla No.3 Capítulo 3**

Nivel de evidencia	Tipo de estudio	Término utilizado	Número de artículos
-----	Todos los artículos revisados	-----	87
-----	Artículos utilizados	-----	23
1 <sup>a</sup>	Revisión sistemática de ensayos clínicos controlados	“dengue” AND “pediatrics” Subheading: Diagnosis [MeSH] “dengue vaccines” [MeSH]	2
1b	Ensayos clínicos controlados	“dengue vaccines” [MeSH]	3
2 <sup>a</sup>	Revisión sistemática de estudios de cohorte	“Geographic Mapping” [MeSH] “dengue” Subheading: Prevention and control [MeSH]	4
2b	Estudio individual de cohortes de baja calidad	“dengue” [DeCS] “diagnóstico” [DeCS]	1
3a	Revisión sistemática de casos y controles	-----	0
3b	Estudio individual de casos y controles	-----	0
4	Serie de casos o estudios de cohortes y caso control de baja calidad	“dengue” AND “pediatrics” [MeSH] Subheading: Diagnosis	1
OTRO	Literatura gris	-----	-----
OTRO	Revisión bibliográfica	“dengue” [DeCS] “dengue grave” [DeCS] “diagnóstico” [DeCS] “atención primaria de salud/prevención & control” [DeCS] “dengue” Subheading: Prevention and control [MeSH]	12

Fuente: Elaboración propia basado según nivel de evidencia y estudio del Centro de Medicina Basada en Evidencia de Oxford (CEBM)

## Anexo No.4 Matriz de literatura gris utilizada

**Tabla 4. Capítulo 1**

Tema del libro	Acceso	Localización (en línea)	Total de libros en biblioteca	Número de documentos utilizados
Dengue y dengue grave	Sitio Web Mundial Organización Mundial de la Salud	<a href="https://www.who.int/es/news-room/detail/search-results?indexCatalogue=genericsearchindex1&amp;searchQuery=dengue&amp;wordsMode=AllWords">https://www.who.int/es/news-room/detail/search-results?indexCatalogue=genericsearchindex1&amp;searchQuery=dengue&amp;wordsMode=AllWords</a>	22	1
Libro de texto Dermatología. Atlas, diagnóstico y tratamiento	-----	-----	-----	1
Enfermedades tropicales desatendidas	Sitio Web Mundial Organización Mundial de la Salud	<a href="https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA73/A73_8-sp.pdf">https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA73/A73_8-sp.pdf</a>	1	1
Alertas y actualizaciones epidemiológicas	Organización Panamericana de la Salud	<a href="https://www.paho.org/es/alertas-actualizaciones-epidemiologicas">https://www.paho.org/es/alertas-actualizaciones-epidemiologicas</a>	-----	1
Dengue guías para atención a enfermos y prevención y control en región de las Américas	Repositorio Institucional para intercambio de información, Organización Panamericana de la Salud	<a href="https://iris.paho.org/handle/10665.2/25/discover">https://iris.paho.org/handle/10665.2/25/discover</a>	522	2
Alertas epidemiológicas	Sitio Web Departamento Epidemiología del Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social	<a href="http://epidemiologia.mspas.gob.gt/informacion/salas-situacionales/alertas">http://epidemiologia.mspas.gob.gt/informacion/salas-situacionales/alertas</a>	24	2
Dengue guías para el diagnóstico, tratamiento, prevención y control	Institutional Repository for Information Sharing, World Health Organization	<a href="https://apps.who.int/iris/discover?scope=%2F&amp;query=dengue+guias&amp;submit=">https://apps.who.int/iris/discover?scope=%2F&amp;query=dengue+guias&amp;submit=</a>	378	1
Tesis doctoral: La entrada del virus dengue a la célula	Biblioteca Digital FCEN-UBA Universidad de Buenos Aires Facultad de Ciencias Exactas y Naturales	<a href="http://digital-old.bl.fcen.uba.ar/gsd/282/cgi-bin/library.cgi?p=about&amp;c=tesis">http://digital-old.bl.fcen.uba.ar/gsd/282/cgi-bin/library.cgi?p=about&amp;c=tesis</a>	40	1

Tesis doctoral: Búsqueda de flavivirus en mosquitos humedales españoles y Trabajo de fin de grado: Papel vectorial del mosquito <i>Aedes</i> Dengue	Biblioteca Virtual Universidad Complutense Madrid Sitio Web Departamento Epidemiología del Ministerios de Salud Pública y Asistencia Social	<a href="https://biblioteca.ucm.es/tesisdigitales">https://biblioteca.ucm.es/tesisdigitales</a> <a href="http://epidemiologia.mspas.gob.gt/informacion/salas-situacionales/vectores/dengue">http://epidemiologia.mspas.gob.gt/informacion/salas-situacionales/vectores/dengue</a>	2 4	2 1
---	--	--	--------	--------

Fuente: Elaboración propia basado según nivel de evidencia y estudio del Centro de Medicina Basada en Evidencia de Oxford (CEBM)

**Tabla No.5 Capítulo 2**

Tema del libro	Acceso	Localización (en línea)	Total de libros en biblioteca	Número de documentos utilizados
Dengue guías para atención a enfermos y prevención y control en región de las Américas	Repositorio Institucional para intercambio de información, Organización Panamericana de la Salud	<a href="https://iris.paho.org/handle/10665.2/25/discover">https://iris.paho.org/handle/10665.2/25/discover</a>	21	1
Boletín epidemiológico dengue	Organización Panamericana de la Salud	<a href="https://iris.paho.org/browse">https://iris.paho.org/browse</a>	-----	2
Dengue	Encyclopædia Britannica, Inc.	<a href="https://www.britannica.com/science/dengue">https://www.britannica.com/science/dengue</a>	1	1
Historia del Dengue Guatemala	Catálogo en Línea Biblioteca Universidad San Carlos de Guatemala	<a href="http://biblos.usac.edu.gt/library/index.php/Especial:GSMSearchPage">http://biblos.usac.edu.gt/library/index.php/Especial:GSMSearchPage</a>	1	1
Enfermedades infecciosas dengue	Sitio Web Ministerio de Salud Argentina	<a href="http://bancos.salud.gob.ar/bancos/materiales-para-equipos-de-salud">http://bancos.salud.gob.ar/bancos/materiales-para-equipos-de-salud</a>	18	1
Dengue en la Región de las Américas	Repositorio Institucional para intercambio de información, Organización	<a href="https://iris.paho.org/handle/10665.2/25/discover">https://iris.paho.org/handle/10665.2/25/discover</a>	522	1

Panamericana de la Salud				
Dengue en Estados Unidos	Sitio Web CDC	<a href="https://www.cdc.gov/dengue/es/areaswithrisk/in-the-us.html">https://www.cdc.gov/dengue/es/areaswithrisk/in-the-us.html</a>	-----	2
Control del vector Aedes Aegypti	Catálogo en Línea Publicaciones UNICEF	<a href="https://www.unicef.org/spanish/publications/">https://www.unicef.org/spanish/publications/</a>	-----	1
Factores geográficos, ecológicos y sociodemográficos en la ocurrencia de dengue	Repositorio Institucional Universidad Nacional de Colombia	<a href="http://bdigital.unal.edu.co/">http://bdigital.unal.edu.co/</a>	-----	1

Fuente: Elaboración propia basado según nivel de evidencia y estudio del Centro de Medicina Basada en Evidencia de Oxford (CEBM)

**Tabla No.6 Capítulo 3**

Tema del libro	Acceso	Localización (en línea)	Total de libros en biblioteca	Número de documentos utilizados
Dengue Guía Manejo Clínico	Repositorio Institucional para intercambio de información, Organización Panamericana de la Salud	<a href="https://iris.paho.org/handle/10665.2/25/discover">https://iris.paho.org/handle/10665.2/25/discover</a>	21	1
Prevent mosquito bites	Sitio Web CDC	<a href="https://www.cdc.gov/dengue/prevention/prevent-mosquito-bites.html">https://www.cdc.gov/dengue/prevention/prevent-mosquito-bites.html</a>	-----	1
Dengue	Mayo Clinic Sitio Web	<a href="https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/dengue-fever/symptoms-causes/syc-20353078">https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/dengue-fever/symptoms-causes/syc-20353078</a>	-----	1
SAGE recomendación para uso de vacuna contra dengue	Sitio Web Mundial Organización Mundial de la Salud	<a href="https://www.who.int/es/news-room/detail/search-results?indexCatalogue=genericsearchindex1&amp;searchQuery=dengue&amp;wordsMode=AllWords">https://www.who.int/es/news-room/detail/search-results?indexCatalogue=genericsearchindex1&amp;searchQuery=dengue&amp;wordsMode=AllWords</a>	-----	1

Fuente: Elaboración propia basado según nivel de evidencia y estudio del Centro de Medicina Basada en Evidencia de Oxford (CEBM)

### Anexo No.5 Resumen de los virus pertenecientes a la familia Flaviviridae

Género / Virus	Hospedador	Modo de transmisión	Enfermedad	Distribución
<b>Flavivirus</b>				
Dengue 1 – 4	Humano	Mosquito	Fiebre, hemorragia	Mundial
Fiebre Amarillo	Primate/Humano	Mosquito	Hemorragia, hepatitis	África, América
Encefalitis Japonesa	Mamíferos, cerdos	Mosquito	Encefalitis	Asía, Australia
Encefalitis de Saint Louis	Mamíferos, aves	Mosquito	Encefalitis	América
Encefalitis de Murray Valley	Mamíferos, aves	Mosquito	Encefalitis	Australia
West Nile	Aves, humanos, mamíferos grandes y pequeños, ganado	Mosquitos, garrapatas	Fiebre, encefalitis, meningitis, hemorragia, hepatitis	África, Europa, Asia, América, Australia, Oriente medio
Encefalitis transmitida por garrapatas	Mamíferos	Garrapatas	Encefalitis	Europa, Asia
<b>Pestivirus</b>				
Peste porcina clásica	Cerdo	Contacto	Fiebre, gastroenteritis, enfermedad mucosa	Europa, América
Diarrea Bovina	Ganado Vacuno	Contacto	Enfermedad mucosa	Mundial
<b>Hepacivirus</b>				
Hepatitis C	Humanos	Parenteral, transfusión	Hepatitis, cáncer de hígado	Mundial

Fuente: Vásquez González A. Búsqueda de flavivirus en mosquitos de humedales españoles. Análisis molecular del virus West Nile y otros flavivirus. [tesis doctorado en ciencias biológicas en línea]. España: Universidad Complutense de Madrid, Facultad de veterinaria; 2010. Disponible en: <https://eprints.ucm.es/11988/1/T30950.pdf>

### Anexo No.6 Receptores para el virus del dengue en células de mamíferos

Molécula	Tipo	Célula hospedadora	Serotipo
Heparán sulfato	GAG	Vero	DENV 2
nLc4Cer (Galβ1-4GlcNAcβ1-3Galβ1-4Glcβ1-1'Cer)	Glucosfingolípidos	K562BHK-21	DENV 2
DC-SIGN	Lecitina tipo C	THP-1	DENV 1, 2, 3 y 4
CD14	Proteína	Monocitos / macrófagos	DENV 1, 2, y 3
HSP90	Proteínas de choque térmico	U937	DENV 2
HSP70		SK-SY-5Y	
Receptores de manosa	Proteína con actividad de lectina	Macrófagos, monocitos, NIH3T3	DENV 1, 2, 3 y 4
GRP78	Proteína chaperona de membrana	Hepatocitos G2	DENV 2
Receptores de alta afinidad por laminina	Proteína de 37/67 kDa.	Hepatocitos G2	DENV 1, 2, y 3
TIM-1	Proteína	Vero	DENV 2 y 3
AXL	Proteína	Línea celular A549 / Vero, células epiteliales renales humanas y astrocitos primarios	DENV 2 / DENV 3
Claudin-1	Proteína	Huh-7 Huh-7.5	DENV 2
65 kDa	Proteína	Línea celular N1E-115K-NSH	DENV 2
44 y 74 kDa	Proteína	Vero	DENV 4
29,24 y 43 kDa	Proteína	ECV304	DENV 2
Proteínas diversas de membrana celular	Proteína	Hepatocito G2	DENV 2, 3 y 4

Fuente: Cruz Ch, et al. Receptors and routes of dengue virus entry into the host cells. FEMS Microbiol. [en línea] 2015 [citado 19 May 2020]; 39: 155-170. Disponible en: <https://academic.oup.com/femsre/article/39/2/155/635122>

### Anexo No.7 Receptores identificados en células del mosquito para el virus del dengue

Molécula	Tipo	Célula hospedadora	Serotipo
Prohibitin	Proteína	C6/36CCL-125	DENV 2
40 y 45 kDa	Glicoproteína	Células C6/36 diversas de tejido del mosquito	DENV 4
50 kDa	Proteína		DENV 2, 3 y 4
67 (enolasa) y 80 kDa	Proteína	Células C6/36 del intestino medio de <i>A.</i> <i>aegypti</i>	DENV 1, 2, 3 y 4
77, 58, 54, y 37 kDa	No conocido	Glándulas salivarias de <i>A. aegypti</i>	DENV 1, 2, 3 y 4
67, 56, 54, 50 y 48 kDa	No conocido	Glándulas salivarias de <i>A. polynesiensis</i>	DENV 1, 2, 3 y 4

Fuente: Cruz Ch, et al. Receptors and routes of dengue virus entry into the host cells. *FEMS Microbiol.* [en línea] 2015 [citado 19 May 2020]; 39: 155-170. Disponible en: <https://academic.oup.com/femsre/article/39/2/155/635122>

## Anexo No.8 Entrevista a especialistas

### **Doctora Odette Chinchilla Médico y Cirujano con post grado en Pediatría , Médico especialista en la emergencia de Pediatría del Hospital San Juan De Dios.**

La doctora opina que el hallazgo de laboratorio para manejo del paciente pediátrico es la hemoconcentración, respecto al número de plaquetas refiere que un valor menor a 50,000 plaquetas/mm<sup>3</sup> se debe prestar atención para la presentación de signos de alarma, sin embargo se pueden presentar signos de alarma en pacientes con plaquetas en 70-80 000 plaquetas/ mm<sup>3</sup> y para el diagnóstico utiliza anticuerpos IgM debido a que este es más específico pero la proteína NS1 tiene el margen que puede ser positiva hasta el quinto día. Al ser un centro de tercer nivel de atención donde ella labora los pacientes llegan después de ser previamente tratados después de los 5 días. Respecto a clasificar el serotipo del virus del dengue opina que tiene relevancia en lo que a epidemiología, sin embargo el laboratorio no cuenta con clasificación y el manejo sigue siendo el mismo para todos los serotipos, pero para el pronóstico valdría la pena determinarlo para valorar severidad recordando que el serotipo DENV 2 y 4 son los más comunes y esto nos orienta hacia estar pendiente en su evolución como dengue grave, otra alteración serológica podríamos encontrar la hiponatremia, sin embargo la doctora en su experiencia refiere que este mejora conforme el cuadro clínico evoluciona y no le dan manejo específico. Asociado a esto refiere que los signos son predictores de dengue grave, el más importante dolor abdominal , vómitos, sangrado que no sea epistaxis y lo más importante es detectarlo y referir oportunamente para evitar que llegue a dengue grave. En cuanto a la referencia opina que algunos centro capitalinos que cuentan con pediatra si refieren los signos de alarma en contraste con los que poseen médicos generales o enfermeras hacen un buen papel, hacen referencia oportunas sin embargo en ocasiones refieren pacientes estables con trombocitopenia leve, aquí opina que puede ser útil la prueba de torniquete si no se posee un dato de laboratorio debido a que la clínica orienta hacia una trombocitopenia. Respecto a medidas de prevención, el uso de repelentes no lo aconseja en menores de dos años y de igual manera la asociación americana de pediatría no aconseja. Estrategia de inmunización solo se maneja en a practica privada no como esquema del ministerio de salud pública, aún no es una vacuna recomendable por estudios donde evidencian efectos secundarios severos. En lo que se refiere a la transmisión vertical no tiene experiencia, pero ha encontrado algunos neonatos con diagnóstico de dengue, mas no se ha comprobado su procedencia de manera vertical.

**Dr. Paul Chichilla Médico y Cirujano con post grado en Pediatría y Maestría en Salud Pública y Epidemiología, actualmente catedrático del Área de Salud Pública Facultad de Medicina USAC.**

En la experiencia desde que él ingresó al post grado de pediatría menciona que los pacientes presentaban hemoconcentración y trombocitopenia, al evidenciar estos dos juntos nos orientaba al diagnóstico más probable al dengue, sin embargo por el subregistro y la falta de experiencia en el campo sobre el dengue no se tomaba en cuenta este diagnóstico como opción hasta que las pruebas de laboratorio específicas de dengue como anticuerpos siendo la IgM como prueba de laboratorio más confiable en su experiencia y en lo que a la proteína NS1 comparte que esta es más confirmatoria que complementa a la IgM. Para mejor manejo sugiere que el determinar el serotipo de dengue es relevante para dengue grave y teniendo en cuenta que el serotipo 2,4 son los más comunes y siendo un país endémico se debería de clasificar, aunque recordando que en la clínica los predictores de dengue grave son los signos de alarma y la identificación de estos de manera temprana nos ayuda a manejo oportuno. Esto va desde el primer nivel de atención y son quienes deberían de tener mayor conocimiento de estos para la identificación y referencia, recordando que el MSPAS posee programas de control de enfermedades por vectores y en la actualidad es una enfermedad de notificación obligatoria, de comportamiento cíclico asociado a los cambios climáticos y reconociendo que la identificación de casos en la historia de Guatemala evidencia Zacapa , Progreso, Petén y algunas zonas más calurosas en épocas de lluvia. En la prevención sugiere y opina que el uso de repelentes por ser un producto tópico y generalmente de productos bioquímicos, pero en pacientes pediátricos no los recomienda, el uso de ovitrampas lo encuentra muy útil, sin embargo, se conoce poco el uso y además el costo de los mismo. Y el uso de inmunización no está establecido ni regularizado en el país.

**Doctora Gabriela Córdova Médico y Cirujano con Postgrado en Pediatría en el  
Hospital General San Juan de Dios.**

En la fisiopatología del dengue un reflejo de daño endotelial es hematocrito elevado y trombocitopenia y son marcadores de laboratorio que considera como predictores de dengue grave, en lo que se refiere a las plaquetas un número menor a 5 000 plaquetas /mm<sup>3</sup>, otro hallazgo podemos evidenciar la hiponatremia, al tener la sospecha la prueba de laboratorio confirmatoria es anticuerpos IgM la cual se manifiesta hasta el quinto día, otra prueba confiable es la NS1 incluso previa a la formación de anticuerpos, sin embargo el resultado negativo en un paciente sintomático no es concluyente y de preferencia debe realizarse de la mano con anticuerpos IgM. Otro hallazgo de laboratorio importante es el serotipo de dengue debido a que puede orientar en definir posible cuadro de dengue grave y en una reinfección es más relevante. La relación entre la infección secundaria de dengue como factor de riesgo para que este evolucione a dengue grave la fisiopatología del dengue severo por una infección secundaria es diferente. Existe la hipótesis que se produce un componente anticuerpo dependiente que en lugar de neutralizar la infección, este componente se une a la misma y permite la entrada del virus a las células del huésped, especialmente a células dendríticas y macrófagos. Intracelularmente, el virus se replica y genera un mayor índice de viremia por lo que desencadena una mayor liberación de citoquinas inflamatorias que conducen finalmente una enfermedad más grave. Aquí caber resaltar que los signos de alarma son predictores de dengue grave y deben de identificarse en los primeros niveles de atención Falta fortalecimiento en el área de primer y segundo nivel. Existe en estos niveles subregistro de los casos o bien clasificación inadecuada de síntomas. Además, no se han educado sobre signos de alarma en la población por lo que regularmente los pacientes son referidos tardíamente y esto en algunos casos compromete el pronóstico del paciente. Una prueba rápida y sencilla es la torniquete ya que es fácil de realizarse utiliza para evaluar fragilidad capilar, sin embargo considero que la utilizan como una prueba para diagnóstico diferencial y no la indicaría ya que puede producir mayor fragilidad capilar y sangrado. En lo que ha transmisión vertical refiere no he observado ningún caso de transmisión vertical, sin embargo, si está documentado el paso transplacentario de anticuerpos tipo IgG en pacientes que viven en áreas endémicas. Conforme a tratamiento la vacuna fue lanzada oficialmente en el año 2016 en Guatemala por Sanofi. Aún no hay implementación en el sistema público, está disponible en el ámbito privado. Sin embargo, la OMS recomienda estudios de seroprevalencia en la población para la elección de candidatos a la misma y es importante que está aprobado su uso para pacientes mayores de 9 años.

## DEDICATORIA ESPECIAL

Agradezco como creyente a Dios por la convicción de creer que esta meta sería posible.

A mis padres por la fortaleza que brindaron en cada escalón hacia este punto de mi vida, mi madre Estela Reyes, mujer valiente quien siempre fue parte de las raíces que impulsaron la confianza de realizar lo que me propongo, mi padre Edy Gómez, por su constancia en hacer que no olvidará mi responsabilidad.

A mis hermanos Valery y Ronald, que en cada ocasión que tambaleaba lograron hacerme sentir importante y ejemplo de sueños.

Al amor de mi vida Luis Estrada, quien logra hacer que la mejor versión de mi lucha por sus metas.

Y a esos amigos que la vida los convierte en familia: Carlos González, Yoselyn Álvarez, Henry Salguero, Kelly Rosales, Maya Alvarado, Dairin Cruz, Bryan Quevedo, Alejandra Pérez.

Y a todos los profesionales que siempre están para servir y dejaron esa vocación en mí: Dr. Elmer Hernández , Dra. Betsy Lemus y Dra. Elisa Rodas.

Caterin Lucía Gómez Reyes

Dedico este trabajo a Dios, fuente de sabiduría y fortaleza, a quien agradezco infinitamente por culminar esta etapa de mi formación profesional.

A mi padre José Rodolfo Pérez Mejicanos, mi ángel desde el cielo, quien desde niña apoyó mis sueños, me enseñó a perseverar y siempre será mi inspiración.

A mi mamá Maricruz Elizabeth Prado Lara, por su apoyo y palabras de aliento, desvelarse y madrugar conmigo, con todo su esfuerzo jamás me ha faltado lo indispensable.

A mi hermano José Rodolfo Pérez Prado, es fundamental en mi vida, espero ser un buen ejemplo para él.

A mi familia y mis amigos por su comprensión y celebrar los triunfos. A mi padrino Álvaro Lara, por su cariño. Agradecimiento a Alicia Soto por su apoyo en esta travesía. A cada una de las personas que conocí durante este proceso que compartieron su conocimiento conmigo.

Maricruz Alejandra Pérez Prado

Agradezco a mis padres, Blanca Hernández y Mario Valladares por brindarme la oportunidad de estudiar esta grandiosa carrera y acompañarme en el camino.

A mis hermanos por su apoyo, y por esas largas charlas sobre la abogacía y la medicina.

Juan Alberto Valladares Hernández