



TRABAJO DE REVISIÓN REVIEW PAPER

El dengue y embarazo

Resumen

Presentamos el impacto que tiene una epidemia del dengue sobre la población, así como los mecanismos de transmisión, patogenia, cuadro clínico y tratamiento. Hacemos una explicación de los riesgos a que estaría expuesta la madre gestante ante una afección de dengue, ya que la posibilidad de complicaciones se incrementa. Igualmente, consideramos la necesidad de diseñar políticas públicas eficaces frente a la posibilidad de una epidemia.

Palabras clave: Dengue y embarazo, dengue clásico y embarazo, dengue hemorrágico y embarazo.

Dengue fever and pregnancy

ABSTRACT

We present the impact of dengue fever epidemic on people as well as its transmission, pathogenia, symptomatology and treatment. We explain the risks of an exposed pregnant woman to dengue fever since the possibility of complications increase. We consider the need of effective public policies in the possibility of an epidemic.

Key words: *Pregnancy and dengue, pregnancy and hemorrhagic dengue fever.*

El dengue es la más importante enfermedad viral emergente en el mundo actual. Se le encuentra en más de cien países y dos billones y medio de personas están en riesgo de padecerla. Se estima que cada año ocurren 50 a 100 millones de casos, cerca de 500 mil casos de dengue hemorrágico requieren hospitalización y 25 a 50 mil fallecen⁽¹⁻³⁾.

En las Américas, el número de casos ha aumentado en forma

sostenida durante los últimos 25 años, situación que se interpreta como una falla en las políticas de salud pública⁽³⁻⁵⁾ y, entre los pocos países que están libres del vector, se menciona a Canadá y Uruguay. Actualmente, representa un serio peligro para los países de América, considerando que prácticamente ninguno está exento, el elevado número de enfermos que se observa en los brotes y la elevada mortalidad de las formas graves. De otro lado, es considerada una de las enfermedades que produce un mayor impacto económico⁽⁴⁻⁶⁾.

El dengue es una sola enfermedad que se expresa de diversas maneras o, mejor dicho, lo hace con diversos grados de intensidad, aún en una misma epidemia. Los virus son cuatro -DENV-1, DENV-2, DENV-3, DENV-4- y, según la Organización

Manuel Purizaca

*Profesor Principal de Ginecología y Obstetricia de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Piura

*Doctor en Medicina

*Maestro Peruano de Obstetricia y Ginecología

Conflictos de interés: El autor declara no mantener conflictos de interés con personas o instituciones involucradas

Correspondencia:

Dr. Manuel Purizaca Benites

Lima 819 Piura

Correo electrónico:

manuel_purizaca@hotmail.com

Trabajo recibido el 1 de julio de 2009 y aceptado para publicación el 16 de agosto de 2009.

Rev Per Ginecol Obstet. 2009;55:199-210.

Mundial de la Salud (OMS), las formas clínicas son los siguientes:

1.- Asintomática

2.- Sintomática

- a. Fiebre indiferenciada
 - b. Fiebre del dengue:
 - Sin hemorragia
 - Con hemorragia inusual
 - c. Ficha del dengue:
 - Sin shock
 - Con shock o síndrome de shock por dengue
- La forma asintomática es difícil de detectar y solo podría realizarse mediante las pruebas serológicas o virológicas.
 - La fiebre indiferenciada es frecuente en niños.



- La fiebre del dengue asociada a mialgia, cefalea y dolor retroorbitario, leucopenia y exantema se presenta en aproximadamente la mitad de los casos. También se la conoce con el nombre de dengue clásico o fiebre por dengue, que en ocasiones puede acompañarse de petequias o hemorragias menores, aún cuando haya plaquetopenia.
- La otra forma clínica reconocida es el dengue hemorrágico/síndrome de shock por dengue (DH/SSD), cuya alteración principal y característica es la extravasación importante de plasma, en la cual el enfermo tiene una etapa febril indistinguible de la del dengue y evoluciona con trombocitopenia, hemoconcentración, derrames serosos (pleural, ascítico, pericárdico) hipotensión y shock, así como hematemesis y otras hemorragias de consideración, todo lo cual significa un riesgo inminente de muerte ⁽¹⁾.

La mortalidad asociada con una epidemia de dengue puede estar relacionada con diversas características del virus y el hospedero, como la patogenia de la cepa viral circulante y las particularidades inmunitarias de la población, pero sobre todo con el nivel de preparación del sistema de salud para hacer frente a estas contingencias ^(1,7).

Tan importante como evitar la transmisión del dengue es la preparación de los sistemas de salud para atender adecuadamente a los enfermos y evitar su muerte. Se debe aspirar a no tener epidemias; pero, si ocurren, se debe procurar no tener fallecidos.

Una buena administración de salud puede ser capaz de salvar más vidas durante una epidemia

de dengue, que las unidades de cuidados intensivos y los servicios hospitalarios en general. Esto se debe a que el tratamiento individual de cada enfermo no puede aplicarse adecuadamente si no está enmarcado en un conjunto de medidas organizativas y de capacitación que deben ser ejecutadas en cada hospital o en los establecimientos periféricos ^(1,2,6,7). No tener mortalidad por dengue o reducirla al mínimo depende principalmente de la calidad de la atención médica y del acceso oportuno de la población a dicha atención que, sin dejar de ser curativa, tiene que cumplir funciones de prevención y promoción, especialmente mediante la educación por la salud ^(1,2).

En Tailandia se logró reducir la mortalidad por dengue hemorrágico a 0,2%, en 1999, gracias a la aplicación de un programa de desarrollo de capacidades para la atención de los pacientes con DH/SSD. Este programa comenzó por establecer una política de salud para esta enfermedad, la cual se tradujo en un plan de prevención y control ^(1,2,9).

Entre las actividades destacadas de dicho plan podemos mencionar:

- a) Creación de un comité de expertos para analizar las causas de muerte por DH/SSD en todo el país y, a partir de los resultados, se adoptó las guías nacionales para el diagnóstico y tratamiento de los pacientes.
- b) Difusión de los guías mediante talleres, conferencias, seminarios e inclusión en los planes de estudios de las escuelas de medicina, enfermería y salud pública.
- c) Equipamiento mínimo necesario para el diagnóstico y el tratamiento

del DH/SSD y creación de las "áreas de dengue" en los distintos niveles del sistema de salud.

- d) Creación de una red nacional de dengue en función del sistema de atención y referencia de casos.
- e) Realización de investigaciones, tanto biomédicas como sociales, particularmente en relación con la educación de los pacientes y sus familiares, sobre el curso natural de la enfermedad y la atención en el hogar ^(1,2,9).

La capacitación del personal médico y de enfermería resulta fundamental para ofrecer una atención de calidad a los pacientes con dengue, pero no basta; pues, durante el enfrentamiento de las epidemias, el modelo de atención es determinante ^(1,2,9,10). El tratamiento individual de cada enfermo debe formar parte de un conjunto de medidas organizativas y de capacitación que deben ser aplicadas en hospitales, centros periféricos y comunidad. Entre esas medidas organizativas se debe contemplar el adiestramiento de todo el personal médico y de enfermería, la educación de la población, la clasificación práctica de los enfermos según cuadro clínico (ver Tabla), el reordenamiento de los servicios y el aseguramiento mínimo de algunos recursos ^(2,9,10).

La actividad de capacitación constituye una inversión y como tal se debe programar, cuantificar, controlar y evaluar. El tiempo y los recursos utilizados en ella pueden equivaler a los gastos en vacunas y medicamentos de otras enfermedades y que no están disponibles para el dengue.

La capacitación del personal médico y de enfermería, tanto de hospitales como de servicios periféricos, debe estar orientada a los siguientes objetivos ^(1,2,9,10):



- Mejorar el diagnóstico clínico mediante el conocimiento de la sintomatología y de laboratorio, así como la secuencia de su presentación.
- Aplicar una adecuada clasificación clínica de los pacientes.
- Mejorar el tratamiento mediante el establecimiento de conductas acordes con cada etapa clínica de la enfermedad, atender las complicaciones precozmente y evitar indicación de medicamentos innecesarios⁽²⁾.

TRANSMISIÓN DEL DENGUE

El dengue es una enfermedad viral transmitida de una persona enferma a una sana susceptible, a través de la picadura de un mosquito hematófago. Los principales vectores de la enfermedad son los *Aedes aegypti* y *Aedes albopictus*.

Los *Aedes aegypti* y *Aedes albopictus* tienen su origen en el continente africano. Se conoce tres variedades principales: *Aedes aegypti* variedad *aegypti*; *Aedes aegypti* variedad *formosus* y *Aedes aegypti* variedad *queens Landensis*⁽⁸⁾.

La variedad *aegypti* es la más

distribuida en el mundo y es la que existe en el continente americano.

El *Aedes albopictus*, que también es transmisor del dengue, es de origen asiático; se distribuye desde Japón, Corea y las islas del Pacífico Sur de Asia hasta algunos países europeos, formando un corredor continental e insular⁽⁸⁾.

El *Aedes aegypti* y el *Aedes albopictus* tienen dos etapas bien diferenciadas en su ciclo de vida: fase acuática, con tres formas evolutivas diferentes (huevo, larva y pupa), y fase aérea o de adulto.

DISTRIBUCIÓN DEL MOSQUITO

El vector se distribuye en forma permanente entre los 35° de latitud norte, 35° de latitud sur; pero, puede extenderse hasta los 45° norte y hasta los 40° sur, donde coinciden con una isoterma de 10°C en verano. La altitud promedio en donde se encuentra es por debajo de los 1 200 msnm, aunque se ha registrado en alturas alrededor de los 2 400 msnm en África⁽⁸⁾. El *Aedes aegypti* tiene una distribución muy amplia y estable entre los trópicos y zonas subtropicales; tiene además una

preferencia doméstica en su ciclo de vida, por lo que su adaptabilidad es muy grande en los diferentes escenarios que el hombre hace en sus viviendas, muy difundido en áreas con características urbanas, aunque también se encuentra en áreas rurales⁽⁸⁾.

La fase aérea (adulto) del *Aedes aegypti* y *Aedes albopictus*, que se inicia cuando emergen de la última fase acuática (pupa), es relativamente fácil de reconocer debido a los colores y formas que los caracterizan: mosquitos negros con escamas de color plateado en el tórax y apéndices locomotores. Las escamas de la región dorsal del tórax (mesonoto) dan la apariencia de una lira, para el *Aedes aegypti* (Figura 1) y una línea recta en el *Aedes albopictus* (Figura 2).

Las hembras de estos vectores son hematófagas y desarrollan su ciclo biológico donde habita el hombre; son antropofílicas y antropofágicas; los machos se alimentan de néctares de plantas que se encuentran a su alrededor y frecuentemente están cercanos a las fuentes de alimentación de las hembras para realizar el apareamiento⁽⁸⁾.



Figura 1. *Aedes aegypti*: nótense las bandas blancas en las extremidades y, en el dorso, la imagen de la lira.



Figura 2. *Aedes albopictus*, se observa solo una línea blanca en el dorso.



La actividad de picadura es durante periodos de intensidad baja de la luz solar. En general, se inicia al amanecer (6:00 a 8:00 h) o antes del anochecer (17:00 a 19:00 h). Las curvas de actividad alimenticia muestran que hay dos periodos de mayor actividad alimenticia, más durante el alba que por las noches. Sin embargo, la alimentación puede estar condicionada a la posibilidad de obtener sangre de los habitantes de las casas, pudiendo modificar su actividad y picar a cualquier hora. La etapa adulta es una fase en la vida del insecto especializada en la alimentación, reproducción y dispersión.

Generalmente, el apareamiento se realiza cuando la hembra busca alimentarse; se ha observado que el ruido que emite al volar es un mecanismo por el cual el macho es atraído. Una vez copulada e inseminada la hembra, el esperma que lleva es suficiente para fecundar todos los huevecillos que produce durante su existencia, no aceptando otra inseminación⁽⁸⁾.

El período de vida del mosquito adulto se ve afectado por las características climáticas, principalmente, la humedad y la temperatura, ya que condicionan sus actividades de alimentación, reproducción y reposo. A una temperatura inferior a 15°C o superior a los 40°C generalmente no sobreviven. El *Aedes aegypti*, en condiciones naturales, sobrevive en promedio de 15 a 30 días, alimentándose cada tres días.

Se ha medido la distancia de desplazamiento de vuelo de los mosquitos entre las casas; la hembra del *Aedes aegypti* puede volar en un radio promedio de 40 a 60 metros y, por alguna razón, los

machos se desplazan hasta más de 80 metros. El almacenamiento de agua, por cuestiones culturales, por deficiencias en la red del suministro de agua o porque se carece de este último, favorece el incremento de las densidades de mosquitos *Aedes* y el desarrollo de epidemias de dengue, aún cuando el factor de la lluvia no esté presente⁽⁸⁾.

Las hembras del *Aedes aegypti* prefieren ovipositar en recipientes que contengan agua limpia, mientras que los de *Aedes albopictus* lo hacen en recipientes con agua turbia que contenga cierta cantidad de material orgánico en descomposición. Cuando los mosquitos emergen, se alimentan por primera vez entre las 20 y 72 horas posteriores. Las alimentaciones subsecuentes se efectúan aproximadamente cada tres días, con el objeto de completar su ciclo gonotrófico; antes de alimentarse, buscan el lugar donde harán la ovoposición⁽⁸⁾.

DIAGNÓSTICO CLÍNICO

La primera manifestación generalmente es la fiebre aguda, de 2 a 7 días de duración, acompañada de dos o más de las molestias siguientes:

- Cefalea.
- Dolor retroorbitario.
- Dolor osteomuscular generalizado.
- Eritema.
- Manifestación hemorrágica (petequeia y prueba de torniquete positivo)
- Leucopenia.

Este cuadro clínico es conocido como fiebre del dengue o dengue clásico. Es una enfermedad incapacitante y una recuperación asociada a

fatiga prolongada y muchas veces depresión; en niños, el cuadro clínico es leve⁽¹⁾.

DENGUE HEMORRÁGICO (FIEBRE DEL DENGUE HEMORRÁGICO)

Es un caso de dengue con tendencia a la hemorragia evidenciada por uno o más de los signos o síntomas siguientes:

- Prueba del torniquete positivo.
- Petequias, equimosis o púrpura.
- Sangrado de mucosas (epistaxis, sangrado de encías) y en el lugar de infecciones.
- Hematemesis y melena.
- Trombocitopenia (plaquetas por debajo de 100 000/mL y evidencia de extravasación de plasma por incremento de la permeabilidad capilar, que puede ocasionar además derrame pleural, ascitis o hipoproteïnemia).
- Incremento del hematocrito mayor de 20% para edad y sexo, y es considerado evidencia definitiva de extravasación de plasma e incremento de la permeabilidad vascular.

SÍNDROME DE SHOCK POR DENGUE

Síndrome caracterizado por los criterios del dengue hemorrágico, asociado a signos de falla circulatoria, como aumento en la frecuencia del pulso, hipotensión, frialdad, sudoración y agitación⁽¹⁾.

En la Figura 3 representamos las manifestaciones del dengue y el curso posible de su evolución, según la OMS⁽¹⁾.

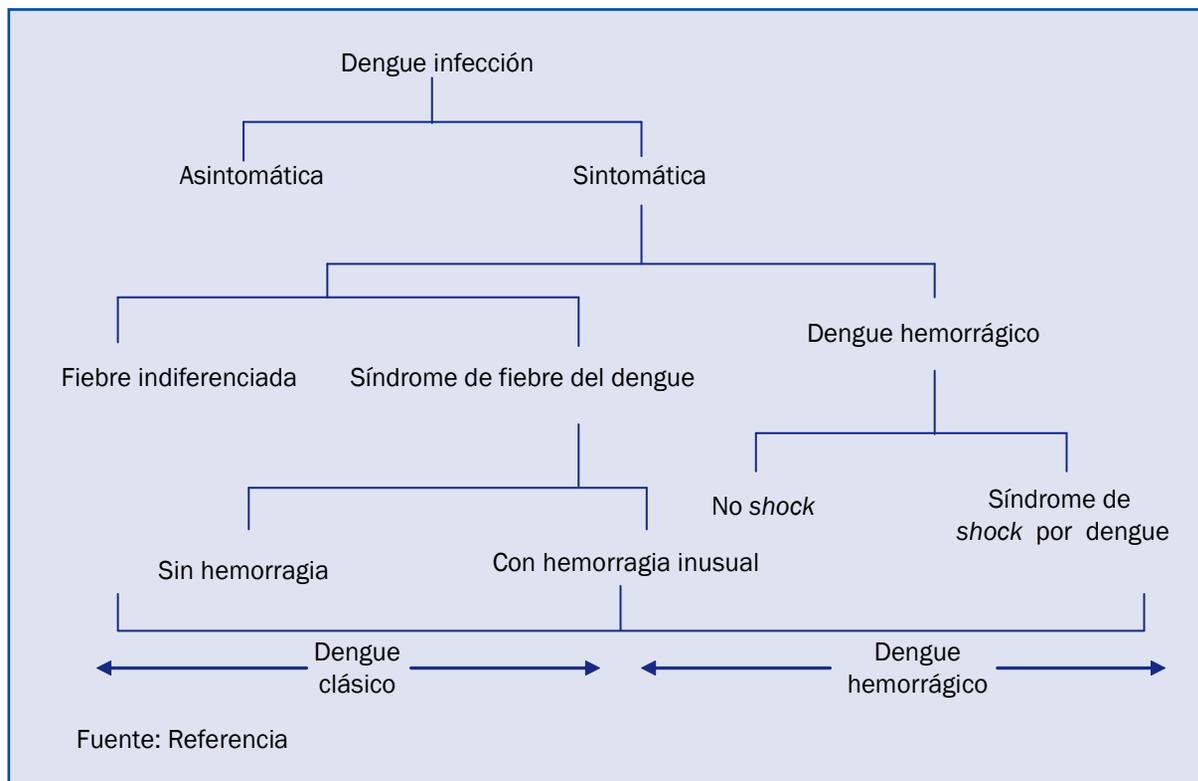


Figura 3. Manifestaciones de la infección por el virus del dengue.

DEFINICIÓN DE CASOS DE DENGUE

Para el diagnóstico definitivo de dengue, se necesita la confirmación con pruebas virológicas y serológicas y, según la OMS, es necesario considerar las siguientes definiciones:

Caso probable de dengue

Pacientes con enfermedad febril aguda con dos o más de las siguientes manifestaciones:

- Cefalea
- Dolor retroorbitario
- Mialgia
- Artralgia
- Eritema
- Manifestaciones hemorrágicas

- Leucopenia y,
- Pruebas serológicas, como:

* Inhibición de la hemaglutinación, considerándose positivos los títulos recíprocos de la prueba de hemaglutinación indirecta (IHA) igual o mayor de 1 280 ⁽¹⁾.

* Títulos de IgM que detecta anticuerpos específicos antidengue y que debe solicitarse a partir del quinto día, o preferentemente del sexto (OMS)

* Determinación de anticuerpos IgG, que debe ser solicitada a partir de la tercera semana del inicio de la enfermedad ^(1,2).

Caso confirmado de dengue

Es aquel caso con cuadro clínico compatible con dengue, con las pruebas virológicas positivas:

- Aislamiento del virus del dengue del suero
- Tipificación del virus del dengue por reacción de la cadena de polimerasa en transcripción reversa (RT-PCR)
- Demostración de un incremento de 4 veces o más del título de anticuerpos IgG
- Detección del ácido nucleico viral en tejido de necropsia y en muestras de suero

Caso comunicable

Todo caso confirmado o probable debe ser informado.

DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO

Debemos considerar lo relacionado a:



1. Muestras utilizadas con el diagnóstico

Una vez que una persona es picada por un mosquito infectado con cualquiera de los 4 serotipos, se produce un periodo de incubación intrínseca de más o menos 7 a 10 días de duración, durante el cual ocurre la replicación viral, que es máxima 2 a 3 días antes del inicio de los síntomas y desaparece hacia el quinto o sexto día de la enfermedad.

Para la detección del agente, se recomienda la toma de muestras de sangre durante el periodo febril y sobretodo antes del quinto día del inicio de la enfermedad. El suero o plasma debe ser procesado inmediatamente o caso contrario almacenado a -70°C. En fallecidos, debe extraerse muestras de tejido correspondiente a hígado, bazo, ganglios linfáticos y sangre del ventrículo, lo antes posible, muestras que deben ser enviadas al laboratorio en condiciones de esterilidad, para ser homogeneizadas y procesadas o almacenados a -70°C hasta su procesamiento. Las muestras de tejidos fijadas en formalina y embebidas en parafina pueden ser utilizadas para la detección de antígenos, con la utilización de métodos inmunohistoquímicos o la detección del genoma viral, mediante la reacción en cadena de la polimerasa (RCP). Las muestras que sean enviadas para aislamiento o detección del genoma viral deben ser transportadas a 4°C.

Para el diagnóstico serológico, se recomienda la toma de una muestra de suero después del quinto día del inicio de las molestias, para la determinación de anticuerpos IgM. El estudio de muestras pareadas de sueros, tomados los primeros 7 días de inicio de los síntomas y 14 a 21

días después, permite determinar el incremento en el título o la seroconversión de anticuerpos IgG.

Se ha recomendado la utilidad de muestras de sangre seca sobre papel de filtro, tanto para la detección de anticuerpos IgM como IgG. Este método es recomendable en estudios serológicos masivos, en la vigilancia serológica y en el estudio de muestras en niños pequeños. Se ha demostrado la utilidad de la saliva para la detección de anticuerpos IgM o IgG a dengue, observándose niveles relativamente comprobables a los observados en el suero de los pacientes; además, se ha demostrado la utilidad de la detección de anticuerpos IgA para el diagnóstico de infección reciente ⁽¹¹⁻¹³⁾.

2. Aislamiento viral

En ratones, los dos métodos tradicionales de aislamiento del virus del dengue son la inoculación de ratones recién nacidos y cultivos celulares. Estos pueden infectar a los ratones por diferentes vías, pero la más sensible es la intracerebral, especialmente en animales de 1 a 2 días de nacidos, en los que la infección produce parálisis y otros signos de afectación del sistema nervioso central ⁽¹¹⁻¹³⁾.

3. Identificación viral

El desarrollo de hibridomas que producen anticuerpos monoclonales específicos de serotipo ha posibilitado el desarrollo de un método rápido, simple y económico para la identificación de los virus del dengue con la utilización de la técnica de inmunofluorescencia indirecta (IFI), independientemente del sistema biológico utilizado para el aislamiento viral ⁽¹¹⁻¹³⁾.

En general, el principal problema

para la identificación de los virus del dengue en los cultivos celulares con la utilización de anticuerpos monoclonales es la pobre replicación del virus, que resulta en una concentración viral baja. Por este motivo, la identificación en la siembra primaria es en algunos casos imposible, por lo que se necesita 1 ó 2 fases en el mismo sistema celular, con el objetivo de incrementar la concentración viral ⁽¹¹⁻¹⁶⁾.

Para el diagnóstico de rutina, se recomienda la inoculación de muestras de suero diluido 1/30 en volúmenes de 0,1 mL en monocapas de células CG-36/HT (*línea celular Aedes albopictus de aislamiento viral*) sembradas en tubos. Después de 30 minutos de adsorción, se añade el medio celular de mantenimiento. Las células son observadas diariamente y al día 10 se realiza la cosecha y después se aplica la IFI. La utilización de un anticuerpo policlonal permite realizar un pesquaje inicial para determinar muestras positivas. Una segunda inmunofluorescencia, con la utilización de anticuerpos monoclonales a cada uno de los serotipos del virus, permite la tipificación.

4. Diagnóstico serológico

En el dengue se presentan 2 tipos de respuesta serológicas: primaria y secundaria. La primaria ocurre en aquellos individuos que no son inmunes a flavivirus. La respuesta secundaria se observa en aquellos individuos con una infección aguda por dengue, los que han padecido previamente una infección por flavivirus ⁽¹⁴⁾. La inmunidad a un serotipo se considera de larga duración y efectiva frente a una segunda infección por el mismo serotipo. La existencia de los 4



serotipos virales hace probable que se produzcan incluso infecciones terciarias y cuaternarias ⁽¹¹⁾.

En pacientes con primoinfección, los anticuerpos IgG antidengue comienzan a incrementarse a partir del 5° o 6° día del inicio de los síntomas, siendo máximos hacia los 15 o 21 días; después declinan y permanecen detectables durante toda la vida. En el caso de una infección secundaria, los anticuerpos IgG se elevan casi al mismo tiempo del inicio de los síntomas; permanecen altos durante varias semanas y luego van declinando. Esta elevación significativa permite el diagnóstico presuntivo en monosueros tomados durante la fase aguda de la enfermedad ^(1, 11).

Los anticuerpos IgM antidengue que se producen en respuesta a la infección se desarrollan rápidamente y hacia el quinto día de la enfermedad la mayoría de pacientes presenta cantidades detectables. Estos anticuerpos declinan hacia niveles no detectables entre los 30 a 90 días del comienzo de los síntomas. Se ha observado cierta reactividad cruzada con otros flavivirus, como fiebre amarilla y encefalitis japonesa ⁽¹¹⁾.

El diagnóstico de dengue es complicado, por causa de los determinantes antigénicos de reactividad cruzada compartidos entre los 4 serotipos y los flavivirus en general. De otro lado, considerando su presencia y los elevados niveles de anticuerpos observados en los individuos que desarrollan una infección de tipo secundaria, el estudio de monosueros tomados en la fase aguda o en la convaleciente temprana puede ser de utilidad como criterio de caso probable o presuntivo de dengue ^(1, 11).

En los últimos años, se ha desarrollado diferentes sistemas inmunoenzimáticos (Elisa) para el diagnóstico del dengue, de elevada sensibilidad y especificidad cruzada, lo que los convierte de gran utilidad como pruebas de tamizaje ^(11, 16-21). El Elisa de captura de IgM se ha convertido en uno de los sistemas más importantes y útiles del diagnóstico y la vigilancia del dengue. Los anticuerpos IgM antidengue se producen transitoriamente durante las infecciones primaria y secundaria y su detección indica una infección activa o reciente por dengue. Los anticuerpos se desarrollan con rapidez y al quinto día de la enfermedad se les detecta en la mayoría de pacientes. Esta detección de anticuerpos IgM se ha convertido en una herramienta de incalculable valor para la vigilancia del dengue clásico y hemorrágico; es el método de elección en la mayoría de laboratorios ^(10, 16-21).

5. Detección molecular

La PCR es utilizada ampliamente en el diagnóstico de dengue, porque permite la detección del agente de forma directa en muestras de suero, células infectadas, sobrenadantes celulares y en larvas infectadas, así como en muestras de tejidos frescos y yembebidas en parafina en fallecidos por dengue hemorrágico (FHD). A su vez, permite determinar la presencia de infecciones concurrentes por 2 serotipos ^(10, 16-21).

6. Detección antigénica

Es un método alternativo para el diagnóstico rápido del dengue, que permite la detección directa del antígeno viral en el suero del paciente o en muestras de tejidos de fallecidos, con la utilización de sistemas inmunoenzimáticos y técnicas inmunohistoquímicas.

El desarrollo de sistemas inmuno-histoquímicos y de la PCR ha determinado un incremento en la calidad del diagnóstico en los casos letales de FHD/SSD.

En resumen, actualmente el diagnóstico de dengue puede ser abordado mediante el aislamiento viral, detección del antígeno y el genoma viral en muestras de sueros, tejidos y mosquitos, así como por la detección de anticuerpos IgM, IgG, permitiendo el diagnóstico de una infección reciente o pasada. Una aplicación de las técnicas enumeradas en su conjunto permite que los laboratorios que asumen el diagnóstico de rutina y la vigilancia puedan ofrecer un diagnóstico rápido y temprano de la situación epidemiológica en el país.

Otras pruebas de laboratorio que deben ser realizadas en gestantes con dengue ⁽²⁾:

1. Generales

- Hemograma con recuento leucocitario
- Hematocrito y recuento de plaquetas
- Velocidad de sedimentación
- Urea y creatinina
- Ionograma y gasometría.

2. Pruebas que evalúan alteración hepática

- Tiempo de protrombina
- Tiempo parcial de tromboplastina
- Transaminasas
- Bilirrubina sérica
- Proteínas totales fraccionadas.

3. Para diagnóstico diferencial

- Hematocrito
- Gota gruesa
- Estudio de líquido cefalorraquídeo (citoquímico y bacteriológico)



Pruebas de imágenes

1. Ultrasonografía abdominal (en busca de hepatomegalia, ascitis, engrosamiento de la pared vesicular).

PATOGÉNESIS DE LA FIEBRE DEL DENGUE HEMORRÁGICO

Las hipótesis propuestas sobre la patogénesis de la fiebre del dengue hemorrágico son:

1. Amplificación dependiente de anticuerpos (ADA), ha sido formulada para explicar el hallazgo de severas manifestaciones del DHF/SSD que ocurren en niños que experimentan una segunda infección por el virus del dengue, con un serotipo diferente de la infección primaria. Niños menores de un año que adquieren anticuerpos IgG maternos antídengue son también susceptibles de desarrollar DHF/SSD luego de infección primaria⁽²²⁻²⁷⁾.

En el curso de la infección primaria, el virus penetra en la célula diana mediante su unión a un receptor celular y se producen anticuerpos neutralizantes capaces de proteger por mucho tiempo contra la infección con ese mismo serotipo y durante solo 2 o 3 meses contra otros serotipos. En cambio, durante una infección secundaria con un serotipo heterólogo, se forman complejos virus-anticuerpos que penetran en los monocitos y macrófagos gracias a la unión del fragmento constante de la inmunoglobulina (que forma parte del inmunocomplejo) a los receptores celulares del tipo gamma. Como consecuencia, se infecta un mayor número de células y se favorece la diseminación viral⁽²⁸⁻³¹⁾.

2. La activación de los linfocitos T y la producción de citoquinas son factores importantes en la patogenia del DH. Ahora

conocemos que después de una infección primaria se producen clones de células TCD4+ y CD8+ efectoras y con memoria que son específicos para el serotipo infectante, aunque capaces de reconocer los otros serotipos. En el curso de una segunda infección se activan los clones con memoria frente al nuevo serotipo y así se desencadena la respuesta inmunitaria. En los casos de DH se exagera la activación de células T produciendo citoquinas como: IFN γ , IL-2 y TNF α , que ocasionan lisis de monocitos infestados con el virus del dengue. El TNF α es también producido por activación de monocitos. El efecto sinérgico de IFN γ y TNF α y activación de proteínas del complemento desencadenan fuga o salida de plasma en infección secundaria. En casos graves se puede detectar concentraciones elevadas de las proteínas C3 y C5, con efecto directo sobre la permeabilidad vascular.

Se postula que los complejos virus-anticuerpos circulantes podrían ser los que activan la reacción en cascada del complemento⁽³²⁻³⁵⁾.

3. La virulencia de la cepa infectante es la capacidad del virus para producir enfermedad en el hospedero. El DHF/SSD ocurre con 12 posibles secuencias de infección:

DENV-1 — DENV-2

DENV-3 — DENV-2

DENV-4 — DENV-2

DENV-1 — DENV-3

La introducción, en los años 2001-2002, de DENV-3 genotipo III, en La Habana, resultó en la infección en la secuencia:

DENV-1 — DENV-3

DENV-2 — DENV-3

Las infecciones causadas por la secuencia DENV-1 — DENV-3 son acompañadas por DHF/SSD, mientras que la secuencia DENV-2 — DENV-3 producen fiebre del dengue (DF).

La infección secundaria con DENV-1 y DENV-4 se acompañan de DHF/SSD, pero la infección primaria no es conocida.

En las Américas, entre 1963 y 1977, muchas personas fueron infectadas en la secuencia DENV-2 - DENV-3 genotipo V, sin desarrollar DHF/SSD^(29, 36-38).

En sur-este asiático, las infecciones con DENV-2 o DENV-4 en niños generalmente son silentes y, en niños mayores, es la fiebre del dengue^(18, 28). La infección por dengue tipos 1, 2 y 4 constituyen el 80% de casos de infección por dengue^(29, 39-42).

DENGUE EN EL EMBARAZO

Según diferentes estudios, el cuadro clínico de la fiebre del dengue en la mujer embarazada es muy similar al cuadro clínico que se presenta en la población general⁽⁴³⁻⁴⁷⁾, manifestándose desde el primer día con fiebre, cefalea y dolor, tanto retroorbitario como osteomuscular. En el dengue hemorrágico, a lo anterior se añade el sangramiento y las petequias, que aparecen desde el primer día, siendo muy evidentes a partir del segundo día de evolución, a diferencia de la población general, donde aparece esta sintomatología a partir del quinto día⁽⁴³⁻⁴⁵⁾.

La mitad de casos de dengue hemorrágico en mujeres embarazadas presenta la prueba de lazo positiva y el número de plaquetas disminuido.

Las embarazadas con dengue clásico en el tercer trimestre tienen parto y puerperio normales; pero,



el dengue hemorrágico puede ocasionar restricción del crecimiento intrauterino, muerte fetal en el primer y segundo trimestre y ocasionalmente muerte materna.

En la literatura mundial son escasas las comunicaciones que informan acerca de la transmisión vertical del dengue, por lo que es necesario considerar esta posibilidad en el recién nacido, en el caso de madres afectadas por la enfermedad; una prueba fundamental es la demostración de IgM específica en el recién nacido ⁽⁴⁶⁻⁵⁰⁾.

En conclusión, puede afirmarse que la morbilidad y mortalidad son eventos a esperar en la gestante con dengue hemorrágico, pero no con carácter prevalente, en comparación a la población general ^(43, 44).

CURSO DE LA ENFERMEDAD

Tanto en gestantes como en la población general, el curso de DF/DHF es impredecible. La mayoría de pacientes tiene una fase febril de 2 a 3 días (dengue clásico), seguido de una fase crítica de 2 a 3 días de duración. Durante esta fase, el paciente está afebril y el riesgo de desarrollar la enfermedad DHF/SSD es alto, si no se administra el tratamiento adecuado. Hemorragia y shock pueden ocurrir rápidamente y el tratamiento debe instaurarse en forma inmediata. El curso de DF/DHF se sintetiza en el Figura 4.

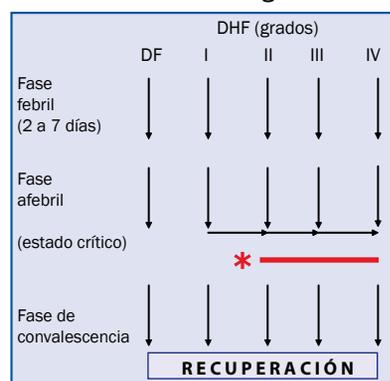


Figura 4. La mujer gestante con dengue hemorrágico inicia con grado I, sin presentar fase febril previa. *) Riesgo alto de muerte

TRATAMIENTO DEL DENGUE Y DEL DENGUE HEMORRÁGICO

I) Fase febril

Durante la fase febril temprana no es posible distinguir si estamos frente a un caso de fiebre del dengue o dengue hemorrágico.

En la mujer gestante se debe administrar:

- Paracetamol 1 tableta, no más de 4 tomas por 24 horas
- No se debe administrar aspirina e ibuprofeno, porque puede causar gastritis y sangrado
- No administrar antibióticos
- Terapia de rehidratación oral en pacientes con moderada deshidratación causada por vómitos y fiebre
- Alimentación, según apetito.

Toda paciente con dengue debe ser observada, por el riesgo de complicaciones, durante 2 días de haberse presentado la fiebre.

La paciente y familiares deben ser instruidos para informar, en caso se presente, dolor abdominal, sangrado de fosas nasales, mucosas, sudoración y piel frías, ya que son signos nocivos. Si ellos se presentan, la paciente debe ser hospitalizada.

II) Fase afebril

a) Dengue hemorrágico (DHF), grados I y II

Como en el dengue clásico, durante la fase afebril del DHF grados I y II la paciente tiene los mismos síntomas que durante la fase febril. Los signos y síntomas clínicos más trombocitopenia y hemoconcentración o aumento

en el hematocrito son suficientes para establecer el diagnóstico clínico de DHF.

Durante esta fase, la paciente debe ser observada por 2 a 3 días después de la normalización de la temperatura, ausencia de eritema, sangrado de mucosas o petequias. Las pacientes con DHF grado I no requieren tratamiento con fluidos intravenosos y la terapia de rehidratación oral es suficiente.

Durante la fase afebril del DHF grado II, las complicaciones usualmente observadas son las mismas que durante el DHF grado I; además, dolor abdominal, epistaxis, sangrado de mucosas y sangrado continuo del lugar de inyección.

Inmediatamente después de la hospitalización, debe realizarse una cuenta de plaquetas, para evaluar la condición de la paciente. Una reducción en la cuenta de plaquetas igual o menor de 100 000 usualmente precede un incremento del hematocrito. Un aumento de 20% o más refleja una pérdida significativa de plasma y es indicación para una terapia rápida de reemplazo de volumen con solución de cristaloides (solución salina isotónica). No se recomienda la fluidoterapia antes de la pérdida de plasma ⁽¹⁾.

b) Manejo del dengue hemorrágico, grados III y IV

Los signos comunes de las complicaciones observadas durante la fase afebril de DHF grado III incluye fallo circulatorio manifestado por pulso rápido y débil, hipotensión con escasa diferencial entre presión sistólica y diastólica



(ejemplo, 90/80), piel fría y agitación.

Estas complicaciones ocurren por trombocitopenia, hemostasia anormal, extravasación de plasma y pérdida sanguínea.

Inmediatamente después de la hospitalización, debe evaluarse cuenta de plaquetas, hematocrito, signos vitales, para determinar la condición clínica de la paciente e iniciar la terapia endovenosa de fluidos; y monitoreo estricto. Si la paciente recibe alrededor de 1 000 mL de fluidos y los signos vitales no se estabilizan, el hematocrito debe ser repetido y puede suceder:

- Que el hematocrito se encuentra incrementado, los fluidos intravenosos deben ser cambiados por solución de coloides (Dextran).
- Si el hematocrito disminuye, se puede administrar sangre fresca.

Durante la fase afebril del DHF agudo IV, los signos vitales son inestables; la paciente en etapa temprana de shock tiene dolor abdominal agudo, agitación, piel fría y pulso rápido y débil. Se debe administrar rápidamente terapia con fluidos EV. En caso de continuar en shock o pasa a shock profundo con pulso y presión arterial no detectables, la paciente debe recibir terapia con solución coloidal.

PREVENCIÓN

La forma ideal de controlar una enfermedad es la prevención primaria, es decir, evitar que las personas enfermen. En el caso del dengue, esto significaría inmunización de las personas o el control del vector ⁽⁴⁷⁾. La OMS, desde

1995, promueve una estrategia general para prevenir y controlar el dengue, basado en cinco elementos básicos ⁽³²⁾:

- El control del vector con la participación de la comunidad y de todos los sectores de la sociedad.
- Vigilancia activa de la enfermedad, basada en la vigilancia clásica (con el apoyo de laboratorios capaces de detectar tempranamente las epidemias) y la vigilancia del nivel de infestación del vector (que permite monitorear y evaluar los programas de control).
- La preparación para las emergencias, mediante planes de contingencia que contemplan la preparación del personal médico para situaciones urgentes, la hospitalización, la atención y el tratamiento de los enfermos y el control del vector

- El entrenamiento y fortalecimiento de la capacidad nacional para la vigilancia, el diagnóstico de laboratorio, el cuidado y el tratamiento de los casos, así como para el control del vector.
- La investigación sobre todos los temas relacionados con el control del vector.

A todo ello debemos agregar que, frente a epidemias como la del dengue, se debe intensificar y mejorar la calidad del control prenatal, como una forma de protección a las madres gestantes.

Agradecimientos:

Sra. Elvira Castillo Ruiz, Secretaria del Vicerrectorado Administrativo de la Universidad Nacional de Piura, por el apoyo secretarial.

ONG Medano Blanco, por su apoyo en la búsqueda bibliográfica.

Tabla. Clasificación de la infección por dengue, según severidad.

| DF/DHF | Grado | Síntomas | Laboratorio |
|--------|-------|---|---|
| DF | | Fiebre con dos o más de los siguientes síntomas: cefalea, dolor retroorbital, mialgia, artralgia. | - Leucopenia ocasional - No evidencia de pérdida de plasma. |
| DHF | I | Síntomas anteriores más prueba del torniquete positivo | - Trombocitopenia menor de 100 000 - Hematocrito aumentado, igual o mayor de 20% |
| DHF | II | Signos y signos anteriores más sangrado espontáneo. | - Trombocitopenia menor de 100 000 - Hematocrito aumentado, igual o mayor de 20% |
| DHF | III | Signos y signos anteriores más fallo circulatorio; pulso rápido, hipotensión, agitación. | - Trombocitopenia menor de 100 000 - Hematocrito aumentado, igual o mayor de 20% |
| DHF | IV | Shock profundo con presión arterial y pulso no detectable. | - Trombocitopenia menor de 100 000 - Hematocrito aumentado, igual o mayor de 20% |

DF: Fiebre del dengue

DHF: Fiebre del dengue hemorrágico

Fuente: Referencia 1



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. WHO. Guidelines for treatment of dengue fever/dengue hemorrhagic fever in small hospitals. WHO. New Delhi 1999:1-28.
2. Martínez E. La prevención de la mortalidad por dengue: un espacio y un reto para la atención primaria de salud. *Rev Panam Salud Pública*. 2006;20(1):60-74.
3. Guzmán M, Kouri G, Díaz M, Llop A, Vásquez S, Gonzáles D. Dengue, one of the great emerging health challenges of the 21st century. *Expert Rev Vaccines*. 2004;3(5):511-20.
4. Gubler D. The emergence of epidemic dengue fever in the Americas: a case of failed public health policy. *Rev Panam Salud Publica*. 2005;17(4):221-4.
5. Calisher C. Persistent emergence of dengue. *Emerg Infect Dis*. 2005;11(5):738-9.
6. Valdés L, Vila J, Guzmán M. Impacto económico de la epidemia de dengue 2 en Santiago de Cuba, 1997. *Rev Cubana de Med Trop*. 2002;54(2):220-7.
7. Mc Bride H. Deaths associated with dengue hemorrhagic fevers the first in Australia in over a Century. *Med J Australia*. 2005;183(1):35-37.
8. Baddii M, Landero J, Cerna E, Abreli J. Ecología e historia del dengue en las Américas. *Int J Good Conscience*. 2007;2(2):248-73.
9. Kalayanaroj S. Capacity building in case management of dengue/DHP. *Thai Pediatr J*. 2000;7:178-9.
10. Oliveira M, Leite M. Integrando conceitos á prática diaria na conducta ao paciente com dengue. *Saúde em foco/inferme epidemial. Saúde colectiva (Rio de Janeiro)*. 2002;24:115-21.
11. Guzmán M, Vásquez S. Apuntes sobre el diagnóstico de laboratorio del virus dengue. *Rev Cubana Med Trop*. 2002;54(3):180-8.
12. Gubler D. Dengue and dengue hemorrhagic fever. *Clin Microbiol Rev*. 1998;11:480-96.
13. Jacobs M. Dengue: Emergence as a global health problem and prospects for control. *Trans Royal Soc Trop Med Hyg*. 2000;94(1):7-8.
14. Morier L, Castillo A, Rodríguez R, Guzmán M. Utilidad de la línea celular CLA-1 para el aislamiento del virus del dengue. *Rev Cubana Med Trop*. 1995;47:217-8.
15. Morier L, Alemán M, Castillo A, Pérez V. Estudio preliminar de la línea celular AP64 (*Aedes pseudocutellaris*) para la multiplicación de los virus dengue 1 y 2. *Rev Cubana Med Trop*. 1991;43:156-61.
16. Fernández R, Vásquez S. Serological diagnosis of dengue by an Elisa inhibition method (EIM). *Memorias Instituto Oswaldo Cruz; Rio de Janeiro*. 1990;85:347-51.
17. Johnson A, Martin D, Karabatsos S, Roehrig S. Detection of anti-arboviral immunoglobulin G by using a monoclonal antibody-based capture enzyme-linked immunosorbent assay. *J Clin Microbiol*. 2000;38:1827-31.
18. Palmer C, King D, Cuadrado P, Perez E, Baum M, Ager A. Evaluation of the MRL diagnostics dengue fever virus IgM capture Elisa and the PanBio Rapid immunochromatographic test for diagnosis of dengue fever in Jamaica. *J Clin Microbiol*. 1999;37(5):1600-1.
19. Wu S, Paxton H, Hanson B, Kung C, Chen T, Rossi T. Comparison of two rapid diagnostic assays for detection of immunoglobulin M antibodies to dengue virus. *Clin Diag Lab Immunol*. 2000;7:106-10.
20. Schwartz E, Mileguir F, Grossmanz, Mendelson E. Evaluation of ELISA-based serodiagnosis of dengue fever in travelers. *J Clin Virol*. 2000;19:169-73.
21. Miagostovich M, Nogueira R, Dos Santos F, Schatmayr H, Araujo S, Vorndam V. Evaluation of an IgG enzyme-linked immunosorbent assay for dengue diagnosis. *J Clin Virol*. 1999;14:183-9.
22. Huan-Yao Lei, Huan J, Yeh M, Liu S, Liu Ch. Immunopathogenesis of dengue hemorrhagic fever. *Am J Infect Dis*. 2008;4(1):1-9.
23. Burke S, Nisala KA, Johnson D, Scott R. A perspective study of dengue infection in Bangkok. *Am J Trop Med Hyg*. 1988;38:172-80.
24. Guzmán G, Kouri G. Dengue: An update. *Lancet Infect Dis*. 2002;2(1):33-42.
25. Mackenzie J, Gubler D, Petersen L. Emerging flaviviruses: The spread and resurgence of Japanese encephalitis, West Nile and dengue viruses. *Nat Med*. 2004;10(12 suppl):S98-109.
26. Liu W, Liu J, Khor B, Lee C, Lee I, Chen R, Yang K. Dengue hemorrhagic fever in Taiwan. *Dengue Bull*. 2003;27:19-24.
27. Halstead B. Neutralization and antibody dependent enhancement of dengue viruses. *Adv Virus Res*. 2003;60:421-67.
28. Thein S, Aung M, Shwe TN, Aye M, Zaw A, Aye K, Aye KM, Aaskov J. Risk factors in dengue shock syndrome. *Am J Trop Med Hyg*. 1997;56(5):560-72.
29. Guzman G. Epidemiological studies on dengue in Santiago de Cuba 1997. *Am J Epidemiol*. 2000;152:793-9.
30. Guzman G. Sequential dengue infection. The Cuban experience. *Dengue Digest*. 2005;2(3):2.
31. Morens M, Halstead S. Measurement of antibody dependent infection enhancement of four dengue virus serotypes by monoclonal and polyclonal antibodies. *J Gen Virol*. 1990;71:2909-14.
32. Guzmán M, García G, Kouri G. El dengue y el dengue hemorrágico: prioridades de investigación. *Rev Panam Salud Pública*. 2006;19(3):204-15.
33. Rothman AL, Ennis A. Immunopathogenesis of Dengue hemorrhagic fever. *Virology*. 1999;257(1):1-6.
34. Lei Y, Yev T, Liu H, Lin Y, Chen S, Liu C C. Immunopathogenesis of dengue virus infection. *J Biomed Sci*. 2001;8(5):377-88.
35. Maguiña C, Osoreo P, Suárez L, Soto L, Pardo K. Dengue clásico y hemorrágico: Una enfermedad reemergente y emergente en el Perú. *Rev Med Hered*. 2005;16(2):120-39.
36. Rico-Hesse R, Harrison L, Salas R, Tovar D, Nisalak A, Ramos C, Boshell J, De Mesa M, Nogueira R, Travassos Da Rosa A. Origins of dengue type 2 viruses associated with increased pathogenicity in the Americas. *Virology*. 1997;230(2):244-51.
37. Leitmeyer K, Leitmeyer C, Vaughn D, Watts D, Salas R, Villalobos I, Ramos C, Rico-Hesse R. Dengue virus structural differences that correlate with pathogenesis. *J Virology*. 1999;73(6):4738-47.
38. Cologna R, Rico-Hesse R. American genotype structure decrease dengue virus output from human monocytes and dendritic cells. *J Virology*. 2003;77(7):3929-38.
39. Cologna R., Armstrong P, Rico-Hesse R. Selection for virulent dengue viruses occurred in humans and mosquitos. *J Virology*. 2005;79(2):853-9.



40. Guzman M, Kouri G, Bravo J, Valdes L, Vasquez S, Halstead S. Effect of age on outcome of secondary dengue 2. *Int J Infect Dis.* 2002;6(2):118-24.
41. Schatzmayr G. Dengue situation in Brazil by year 2000. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2000;95(suppl 1):179-31.
42. Halstead S. Dengue in the Americas and southeast Asia: Do they differ? *Rev Panam Salud Pública.* 2006;20(6):407-15.
43. López R, Deulofeu I, Dominguez C. Repercusión del dengue sobre el embarazo. *Medisan.* 2002;6(4):18-24.
44. Carles G, Peifer H, Talarmin A. Effects of Dengue Fever during pregnancy in French Guiana. *Clin Infect Dis.* 1999;28(3):637-40.
45. Reynes J, Laurent A, Deubel V, Telliam E, Moreau J. The first epidemic of dengue hemorrhagic fever in French Guiana. *Am J Trop Med Hyg.* 1994;51(5):545-53.
46. Gonzales G, Guerra A, Malave L, Pérez P. Dengue neonatal: a propósito de un caso. *Arch Venezol Pueric Ped.* 2001;64(4):219-22.
47. Oletta J, Gonzales B, Oletta F. Situación actual del dengue en América y Venezuela. *Arch Hosp Vargas.* 1999;41(3):123-33.
48. Fernandez R, Rodriguez T, Borbonet F, Vasquez S, Guzman M, Kou G. Study of the relationship dengue-pregnancy in a group of Cuban mothers. *Rev Cubana Med Trop.* 1994;46(2):76-8.
49. Fouque F, Reynes J, Moreau J. Dengue in French Guiana, 1965-1993. *Bol OPS.* 1995;119(2):140-8.
50. Thaitumyanon P, Thisyakora U, Deerojnawong J, Innie B. Dengue infection complicated by severe hemorrhagic and vertical transmission in parturient woman. *Clin Infect Dis.* 1994;18(2):248-9.
51. Rigau-Pérez J, Clark G. Cómo responder a una epidemia de dengue: visión global y experiencia en Puerto Rico. *Rev Paname Salud Pública.* 2005;17(4):282-93.