



Universidad Nacional Autónoma de México



SECRETARIA DE SALUD

SUBSECRETARIA DE PREVENCIÓN Y PROMOCIÓN DE LA SALUD  
CENTRO NACIONAL DE VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA Y CONTROL DE  
ENFERMEDADES

DIRECCIÓN GENERAL DE EPIDEMIOLOGÍA

**Asociación entre el serotipo de dengue virus infectante y el cuadro clínico de  
los casos de Fiebre Hemorrágica por Dengue.  
México 1996 – 2006.**

Tesis que para obtener el Grado como Especialista en Epidemiología

Presenta:

**Mónica Alethia Cureño Díaz.**

Director:

Biólogo José Cruz Rodríguez Martínez

México, D. F. Agosto de 2007





Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



Universidad Nacional Autónoma de México



SECRETARIA DE SALUD

SUBSECRETARIA DE PREVENCIÓN Y PROMOCIÓN DE LA SALUD  
CENTRO NACIONAL DE VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA Y CONTROL DE  
ENFERMEDADES

DIRECCIÓN GENERAL DE EPIDEMIOLOGÍA

**Asociación entre el serotipo de dengue virus infectante y el cuadro clínico de  
los casos de Fiebre Hemorrágica por Dengue.  
México 1996 – 2006.**

Tesis que para obtener el Grado como Especialista en Epidemiología

Presenta:

**Mónica Alethia Cureño Díaz.**

Director:

Biólogo José Cruz Rodríguez Martínez

México, D. F. Agosto de 2007



## **LIBERACION DE TESIS**

**TÍTULO:** Asociación entre el serotipo de dengue virus infectante cuadro clínico de los casos de Fiebre Hemorrágica por Dengue. México 1996 – 2006.

**ALUMNA:** Mónica Alethia Cureño Díaz.

**DIRECTOR:** Biólogo José Cruz Rodríguez Martínez. Subdirector de Vigilancia Epidemiológica de Enfermedades Emergentes y Reemergentes. DGAE/SSA.

***LA TESIS PRESENTADA ES LIBERADA***

---

**DR. MARTIN ARTURO REVUELTA  
HERRERA**

Coordinador Académico de la  
Residencia en epidemiología.  
DGAE/SSA

---

**BIÓLOGO JOSÉ CRUZ RODRÍGUEZ  
MARTÍNEZ**

Subdirector de Vigilancia Epidemiológica  
de Enfermedades Emergentes y  
Reemergentes. DGAE/SSA.

México, D.F., Agosto de 2007

*A Said y a Julia con todo mi corazón.*

*A mi madre por enseñarme a amar con el mejor ejemplo: ella misma; por la lucha  
compartida.*

*A mi padre por enseñarme que no basta con soñar, se debe trabajar en el objetivo  
y lograrlo.*

## ***Agradecimientos***

A Said por amarme.

A mis padres y hermano, por su apoyo incondicional y por amar a mi hija como si  
fuera yo.

A Paco y Lulú, Maneli y Soid por su apoyo y cariño.

Al Biólogo J. Cruz Rodríguez, por la enseñanza, por el apoyo incondicional para el  
desarrollo de este trabajo y por el gran cariño manifestado, gracias.

A la Dra. Rocío Sánchez Díaz, por su tiempo, su enseñanza y por creer en mi para  
la realización de este trabajo.

Al Dr. Pablo Kuri Morales, con aprecio y respeto, por darme la oportunidad de  
trabajar a su lado y así aprender.

Al Dr. Arturo Revuelta Herrera, con mucho cariño, por aceptar el timón y subir con  
nosotros al barco.

A todos los profesores que, con ahinco, nos compartieron su conocimiento.

A la Mtra. Rita Iglesias Ramos por su incondicional apoyo y afecto.

Al equipo de la coordinación administrativa por su apoyo durante estos tres años.

Al equipo de virología del InDRE por la gran labor que realizan y por compartir su  
trabajo.

Al equipo de trabajo del área de vectores de la DGE porque siempre tuvieron una  
sonrisa aún cuando mi proyecto les implicaba más trabajo.

A todo el personal de la Dirección General de Epidemiología que cada año recibe  
a un grupo de médicos residentes con el sueño compartido de ser epidemiólogos.

A quienes fueron mis residentes de grados superiores y ahora son epidemiólogos,  
por la enseñanza compartida.

A los residentes de segundo año por su aprecio, tolerancia y solidaridad.

A los residentes de primer año por brindarme su afecto y respeto, por la tolerancia.

A mis amigos, por el trabajo en equipo, por aprender y así crecer juntos, y por el  
cariño en las buenas y en las malas situaciones: David, Marcelino, Gerardo, Mario,

Víctor, Flor, Williams, Raúl y Alfonso.



## INDICE

	Página
I. Introducción	1
II. Marco conceptual	3
III. Antecedentes	3
3.1 Definición	6
3.2 El vector	6
3.3 Reservorio	9
3.4 Agente etiológico	9
3.4.1 Replicación viral	9
3.4.2 Serotipos	10
3.5 Respuesta inmunológica y fisiológica	11
3.6 Historia natural de la enfermedad	15
3.6.1 Manifestaciones clínicas	17
3.6.1.1 Fiebre por Dengue	17
3.6.1.2 Fiebre Hemorrágica por Dengue	18
3.6.1.3 Síndrome de Choque por Dengue	22
3.7 Diagnóstico	23
3.7.1 Diagnóstico clínico	23
3.7.2 Gabinete	25
3.7.3 Pruebas confirmatorias	25
3.8 Diagnóstico diferencial	27
3.9 Tratamiento y manejo	27

3.9.1 Clasificación de severidad	27
3.9.2 Vacunas	29
IV. Vigilancia Epidemiológica de Dengue en México	31
4.1 Definiciones operacionales	
4.2 Acciones ante un caso probable de Fiebre Hemorrágica por Dengue	32
4.3 Componente de laboratorio	35
4.4 Vigilancia virológica y Panorama Epidemiológico en México	37
V. Planteamiento del problema	38
VI. Justificación	51
VII. Objetivos	53
7.1 Objetivo general	
7.2 Objetivos específicos	55
VIII. Hipótesis	55
56	
IX. Metodología	
9.1 Tipo y diseño de estudio	57
9.2 Definición de universo	57
9.3 Criterios de inclusión	57
9.4 Criterios de exclusión	58
9.5 Criterios de eliminación	58
9.6 Fuentes de información	58
9.7 Diseño muestral	59

9.8 Definición de variables	59
9.9 Tabulación	60
9.10 Análisis estadístico	60
X. Consideraciones éticas	61
XI. Resultados	62
XII. Discusión	77
XIII. Conclusiones	80
XIV. Referencias bibliográficas	82
Anexos	86
Anexo 1. Historia natural de la enfermedad	87
Anexo 2. Clasificación por severidad y manejo	88
Anexo 3. Formato único de vectores.	89
Anexo 4. Operacionalización de variables	91
Índice de tablas y figuras	92

## **I. INTRODUCCIÓN**

El constante aumento en el número de casos de Fiebre Hemorrágica por Dengue (FHD) y los grandes brotes de Dengue observados en México durante los últimos años (Veracruz 2004, Tamaulipas 2005, Puerto Vallarta y Veracruz 2006), han propiciado que la Vigilancia, Prevención y Control del Dengue se hayan convertido en un área prioritaria para la Salud Pública de México.

Una vez enferma la población, el principal motivo de ser de todos los trabajadores de la salud es, no sólo evitar la ocurrencia de más casos, sino evitar la muerte.

Los pacientes con FHD que no reciben un manejo oportuno y adecuado, pueden presentar complicaciones graves o incluso la muerte. Las pautas generales para el manejo de estos pacientes descritas en la normatividad vigente tienen su sustento en la experiencia adquirida durante los últimos seis años de brotes de Dengue en nuestro país. La vigilancia epidemiológica por un lado, busca identificar de manera oportuna a los casos probables, con el fin de que el paciente reciba una atención médica de calidad antes de que aparezcan las complicaciones; y por otro lado, emite la alerta para que se realicen las medidas de prevención y control dentro de la comunidad.

Gracias a la Vigilancia Epidemiológica se ha detectado que en los últimos diez años se ha visto un comportamiento de la enfermedad distinto según el serotipo infectante, escenario que no ha sido estudiado formalmente.

El conocimiento específico de las variaciones del cuadro clínico por serotipo infectante, así como las actividades encaminadas a identificar los serotipos

circulantes durante los brotes de Dengue pueden ser una herramienta de suma importancia tanto para el médico clínico, ya que este podrá iniciar de manera más eficaz el manejo de los pacientes con Dengue; como para quienes programan las acciones en salud pública, ya que conociendo el comportamiento esperado se pueden especificar el área a reforzar.

El presente trabajo realizó el primer análisis para describir la asociación entre serotipos de Dengue Virus (DENV) infectante y las manifestaciones clínicas observadas en los pacientes estudiados. La información analizada fue recogida en su momento por el Sistema de Vigilancia Epidemiológica de Dengue en México y aún con las limitantes que representa la transformación del Sistema de Vigilancia a través del tiempo, se pudo establecer que existen patrones de presentación clínica muy específicos por cada serotipo.

La observación de mayor agresividad en el cuadro clínico ante la infección por DENV-3 y aumento esperado en la circulación de este serotipo deben alertar tanto a los sistemas de vigilancia, prevención y control como a los médicos tratantes para emprender las acciones encaminadas a prevenir complicaciones y un elevado número de defunciones por esta causa.

## RESUMEN

**TÍTULO:** Asociación entre el serotipo de dengue virus infectante y el cuadro clínico de los casos de Fiebre Hemorrágica por Dengue. México 1996 – 2006.

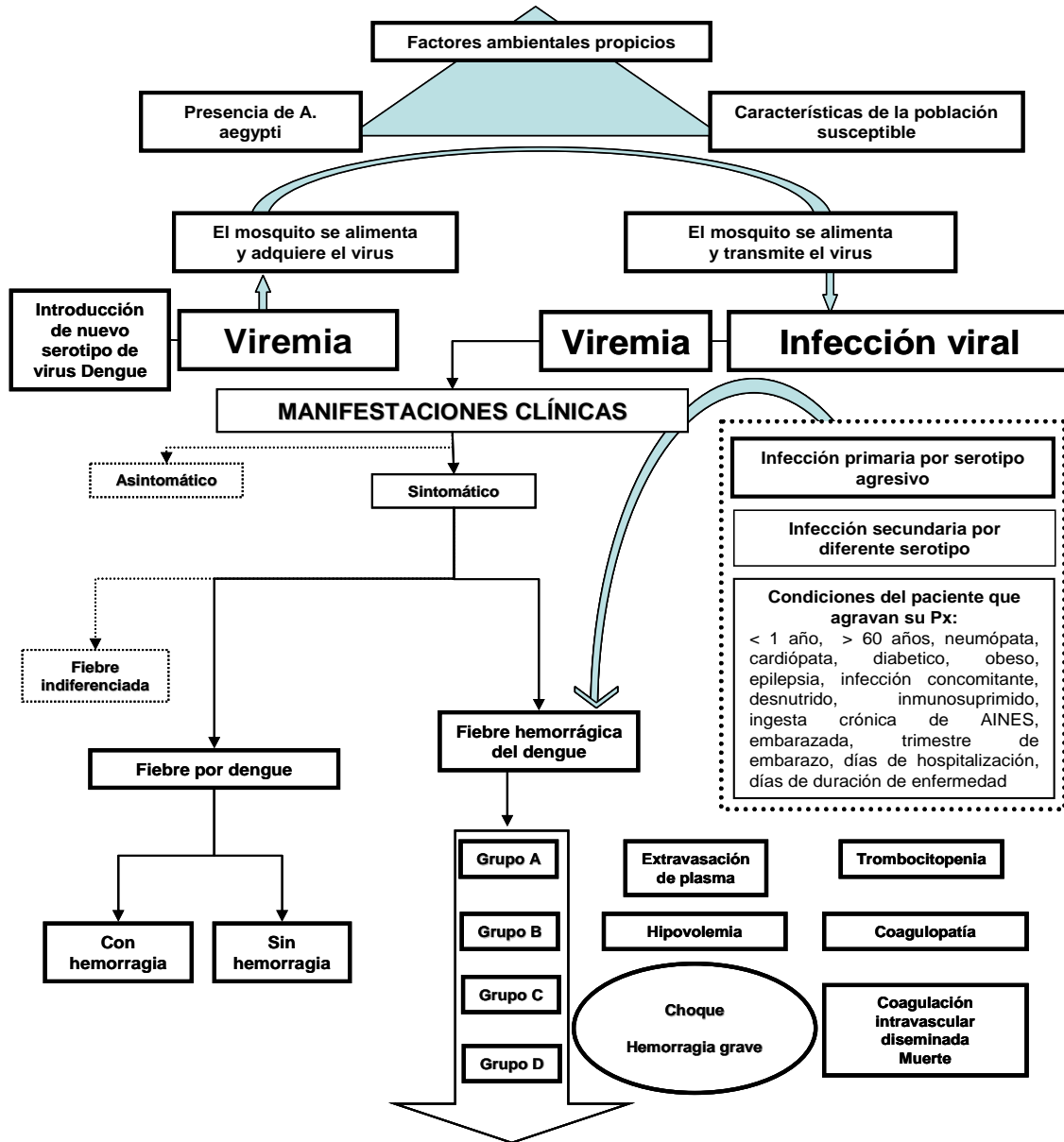
**ALUMNA:** Mónica Alethia Cureño Díaz.

**DIRECTOR:** Biólogo José Cruz Rodríguez Martínez. Subdirector de Vigilancia Epidemiológica de Enfermedades Emergentes y Reemergentes. DGAE/SSA.

### RESUMEN FINAL DE LA TESIS

**Objetivo:** Determinar si existe asociación entre el serotipo de denguevirus infectante y las manifestaciones clínicas de Fiebre Hemorrágica por Dengue observadas en México de 1996 al 2006. **Material y Métodos:** Se realizó un estudio retrospectivo, retrolectivo y analítico. Se incluyeron todos los casos confirmados de Fiebre Hemorrágica por Dengue entre 1996-2006 de los registros del Área de Vectores de la Dirección General de Epidemiología, que tuvieran serotipo infectante identificado por el Instituto de Diagnóstico y Referencia Epidemiológicos. **Resultados:** Se revisaron 14,590 registros contenidos en las bases de Dengue del área de Vectores de la Dirección General de Epidemiología de 1996 a 2006, y 16,763 registros contenidos en las bases del InDRE correspondientes a los mismos años. Se seleccionaron 223 casos los cuales contaron con registro en ambas bases, y cumplieron con la definición operacional de caso confirmado de FHD vigente. Se usó como denominador, para cada serotipo sólo los casos de FHD que tenían registrada la información de sintomatología. En el 50.7% (n=113) de los casos se identificó el DENV-3, en el 35% (n=79) el DENV-2, en el 9% (n=20) el DENV-1 y en el 4.9% (n=11) el DENV-4. El 53% (n=118) fueron hombres y el 47% (n=105) mujeres. El 58% de los casos (n=129) presentó dolor abdominal, el 44% presentó vómito (n=98). Signos de alarma: el 31% (n=69) hipotensión, el 27% (n=60) inquietud y el 18% (n=40) piel fría. El 36.3% (n=81) de los casos presentó algún tipo de sangrado. Cuadro clínico por serotipo: DENV-1:100% torniquete positivo y el 50% gingivorragia. DENV-2: petequias en el 45% de los casos, gingivorragia en el 33%, epistaxis en el 27% y torniquete positivo en el 27%. DEN-3: epistaxis en el 58% de los casos, gingivorragia en el 28%, hematemesis en el 24% y melena en el 23% de los casos. DENV-4: Todos presentaron epistaxis y gingivorragia. Al observar las manifestaciones clínicas se clasificaron en dos grupos: el primero con los que presentaron hemorragias a cualquier nivel (81 casos) y el segundo con los que no presentaron hemorragias (142 casos). El serotipo con el que se observó hemorragias con mayor frecuencia fue el DENV-3, seguido del DENV2. Los conteos plaquetarios promedio fueron más bajos en los pacientes a quienes se les identificó el DENV-2: 74,500 en la primera determinación, 59,000 en la segunda y 56,000 en la tercera. La asociación entre DENV-3 y sangrados a cualquier nivel tuvo una RM de 2.02, con IC al 95% de [1.16 – 3.53] con  $p < 0.05$ . La infección por el DENV-3 se asocia a la epistaxis en los casos de FHD con una RM de 3.47, con un IC al 95% de [1.50 – 8.00] con una  $p < 0.05$ . La prueba de torniquete positiva resultó estar asociada a la infección por el DENV-3, con una RM de 2.75 con IC al 95% [1.27 – 5.96] con una  $p < 0.05$ . **Conclusiones:** En la infección por DENV-3 se presentan con mayor frecuencia signos y síntomas de alarma como hemorragias, inquietud, hipotensión y piel fría que hacen inminente el cuadro de choque en pacientes con FHD. La infección por DENV-3 mostró asociación estadísticamente significativa con la prueba de torniquete positiva que precede al sangrado, así como a las hemorragias masivas. En el seguimiento hematológico con tres determinaciones de conteo plaquetario, se observó que en la infección por DENV-2, los niveles de plaquetas promedio son más bajos que en la infección con cualquier otro serotipo. Debido a que la información obtenida en este estudio epidemiológico es limitada, es necesario realizar un análisis de la información clínica que permita la caracterización más detallada del cuadro clínico por serotipo infectante.

## II. MARCO CONCEPTUAL<sup>1</sup>



El Dengue es transmitido de una persona enferma a una susceptible de manera indirecta, a través de la picadura de mosquitos hematófagos conocidos como *Aedes aegypti* principalmente, aunque también existe otro vector que es el *A. albopictus*.

Un ambiente propicio fomenta el incremento en la densidad del vector, tal como sucede en áreas tropicales, en épocas de lluvia o en sitios en donde se alojan recipientes con agua dulce. Los cuerpos de agua donde se lleva a cabo la fase acuática del *A. aegypti* en general, son producidos por el hombre y ubicados dentro o cerca de las casas.

El vector se distribuye en forma permanente entre los 35° de latitud norte y 35° de latitud sur, en México la mayor altitud en la que sobrevive se encuentra registrada hasta los 1,700 metros. El horario de actividad de picadura de los mosquitos es en horas de baja intensidad de la luz solar; en general, se inicia al amanecer (6:00 a 8:00 hrs.) o antes del anochecer (17:00 a 19:00 hrs.). El *A. aegypti* en condiciones naturales sobrevive un promedio de entre 15 y 30 días, alimentándose aproximadamente cada tres.

La transmisión del virus del Dengue requiere de un vector y un huésped. El mosquito hembra se infecta al picar a un humano en etapa de viremia, la cual dura de dos a siete días, en promedio cinco días. En el mosquito la replicación viral ocurre entre ocho a 12 días (período de incubación extrínseco), después de los cuales puede infectar a otros humanos al momento de alimentarse. La hembra permanece infectada de por vida.

El virus del dengue; es un RNA del grupo flavivirus, transmitido por artrópodos, del cual existen cuatro serotipos denominados: DENV-1, DENV-2, DENV-3 y DENV-4, cada serotipo proporciona una respuesta inmune específica, así como inmunidad cruzada a corto plazo. La respuesta inmune puede producir protección, pero



también un mayor riesgo de FHD en reinfecciones heterotípicas. Todos los serotipos pueden causar enfermedad grave y mortal. Hay variación genética dentro de los serotipos y algunas variantes genéticas dentro de cada serotipo parecen ser más virulentas o tener mayor potencial epidémico. <sup>2</sup>

Una de las hipótesis que ha tratado de explicar la presencia de complicaciones es la teoría de Rosen, que considera que el virus presenta diferentes grados de virulencia (variación antigénica) que pueden estar relacionados con las manifestaciones graves de la enfermedad. El propósito de la vigilancia virológica que es la detección, aislamiento, identificación y tipificación de los virus por métodos de laboratorio, ya que a través de esta se podrá predecir la gravedad clínica en los casos esperados.<sup>3</sup>

### III. ANTECEDENTES

#### 3.1 Definición.

El dengue es un síndrome febril agudo, infeccioso de origen viral, transmitido por un vector; de curso autolimitado, incapacitante y con riesgo de complicaciones letales, endemo-epidémica, que afecta con mayor frecuencia a los grupos de población económicamente activa. Su trascendencia radica en que produce brotes explosivos de formas clásicas, con brotes simultáneos de formas hemorrágicas o de choque grave en proporción variable. <sup>4</sup>

Clasificación de la enfermedad de acuerdo a la CIE-10<sup>a</sup> REV de la OMS <sup>1</sup>:

Fiebre por Dengue (A90)

Fiebre Hemorrágica por Dengue (A91, A92.0)

Síndrome de choque por Dengue

#### 3.2 El vector.

El dengue es transmitido a través de la picadura de mosquitos hematófagos, principalmente por *Aedes aegypti*, aunque se conoce que el *Aedes albopictus* es un vector eficiente. La intensidad de la transmisión está en relación con la abundancia de mosquitos en presencia de los virus del dengue en portadores humanos. Estos mosquitos viven dentro y alrededor de las casas, en criaderos

naturales o artificiales. La susceptibilidad del mosquito a infectarse oralmente con los virus del dengue está asociada a la barrera intestinal. Su capacidad intrínseca de adaptación y su competencia como vector tienen base genética, esta competencia es de gran importancia epidemiológica y puede explicar diferencias en los patrones de distribución geográfica.<sup>5</sup>

### *Aedes aegypti*

La especie del mosquito *Aedes aegypti* apareció inicialmente en África, aumentando su distribución en tiempos históricos. Se cree que colonizó el continente americano al ser introducida por el hombre en los viajes de conquista. Los factores responsables más importantes de la distribución de esta especie se dividen en dos grupos:

- Factores intrínsecos (inherentes a la especie) como la capacidad de diapausa en estado de huevo, la plasticidad genética favorecida por su ciclo de vida rápida y consecuentemente la alta tasa gestacional, la preferencia de la hembra por ovopositar en cuerpos de agua relativamente pequeños (recipientes manufacturados por el hombre) que representa un microhábitat donde la especie encuentra recursos en abundancia y pocos factores que limitan su densidad poblacional.
- Factores extrínsecos (relativos al ambiente que inciden sobre la especie) como el desequilibrio del ecosistema asociado al aumento de la población humana y como consecuencia el hacinamiento o la colonización de nuevas áreas, la mala calidad de vida de gran número de personas en términos de vivienda,

cobertura de servicios como drenaje, agua potable, disposición adecuada de desechos y basura; y educación higiénica; así como los movimientos poblacionales y el desplazamiento de productos infestados con huevos de los mosquitos como las llantas.<sup>5,6</sup>

### *Aedes albopictus*

Hasta la década de los 80's, la proliferación del *Aedes albopictus* estaba restringida a Asia y las islas del Océano Pacífico; fue descrito por Skuse en 1984 en Calcuta, India y se cree que se originó en la selva tropical del sudeste asiático. En fechas recientes se ha distribuido en Norteamérica, Brasil, algunos países de Europa y África y por supuesto México. La especie ha sido referida como transmisora de brotes de FD y FHD en Asia, y es considerada como vector eficiente de los cuatro serotipos de DENV.<sup>1,7</sup>

Ambos tienen dos etapas bien diferenciadas en sus ciclo de vida: acuática (estadios inmaduros) y aérea (de adulto). La fase acuática existen tres formas evolutivas diferentes: huevo, larva y pupa; y la aérea corresponde al mosquito.

El nivel socioeconómico de las familias que habitan una casa hace que varíen la cantidad y característica de los recipientes que sirven como criaderos.

La fase aérea está representada por el mosco, que una vez que ha emergido, la primera alimentación la realizan entre las 20 y 72 horas posteriores, y las alimentaciones subsecuentes son cada tres días aproximadamente.

El horario de actividad de los mosquitos es en horas de baja intensidad de la luz solar.<sup>1</sup>

### 3.3 Reservorio.

Los virus son perpetuados en un ciclo que incluye al humano y al mosquito *Aedes aegypti* en centros urbanos de clima tropical. Un ciclo mono-mosquito pudiera ser reservorio en el sudeste asiático y África occidental.

### 3.4 Agente etiológico.

El virus dengue (DENV) es un flavivirus presente en la naturaleza en forma de cuatro serotipos, pertenece a la familia de los Flaviviridae y al género *Flavivirus*. Se transmite al hombre por mosquitos del género *Aedes*.<sup>1</sup>

La partícula viral del dengue es de forma esférica y mide entre 40 y 60 nm de diámetro. Es un virus envuelto, y su genoma es de RNA de cadena sencilla y polaridad positiva; que codifica una lipoproteína la cual es procesada generando 10 proteínas; tres proteínas estructurales (nucleocápside C, membrana M y una glicoproteína de envoltura E) y siete proteínas no estructurales.<sup>8</sup>

#### *3.4.1 Replicación viral*

Los flavivirus entran a la célula por endocitosis mediada por receptor, debido a una disminución del pH en el endosoma se provoca la fusión de la membrana. Después de la adsorción, entrada y desnudamiento del virus, el RNA del virión se

traduce en la poliproteína y se procesa para dar los 10 productos genómicos primarios, algunos de los cuales proveen los componentes esenciales de la RNA polimerasa dependiente de RNA; este se copia de un intermediario replicativo de cadena negativa a partir de la forma replicativa de doble cadena que funciona como molde. La replicación ocurre en el citosol y los cortes se realizan por la serina proteasa NS3 y su cofactor NS2B. El ensamblado del virión ocurre por un mecanismo desconocido.<sup>8</sup>

Por si mismos, los ácidos nucleicos genómicos son infecciosos, por lo que las autoridades de salud recomiendan manejar este virus en el nivel de bioseguridad 2 (BLS-2, por sus siglas en inglés).

### *3.4.2 Serotipos*

El virus del Dengue ha sido agrupado con base a criterios clínicos, biológicos, inmunológicos y moleculares<sup>1</sup> en DENV-1, DENV-2, DENV-3 y DENV-4, dejando inmunidad a largo plazo para variedades homotípicas y de corto plazo heterotípicas (distinto serotipos). Tiene proteínas estructurales C (nucleocapside) M (asociada a membrana), E (envoltura) y 6 proteínas no estructurales.

La cercanía filogenética del virus del Dengue con otros flavivirus causantes de enfermedades en el humano (Virus de la Encefalitis de San Luis, Virus de la Encefalitis Japonesa y Virus del Oeste del Nilo), resulta en un amplio espectro de

antígenos y epítomos compartidos, como lo demuestra el reconocimiento inmunológico que producen los miembros de esta familia.<sup>9,10,11</sup>

Posterior a la reintroducción del Dengue en el territorio nacional a fines de los años setenta, y de acuerdo a la información proporcionada por el Instituto Nacional de Diagnóstico y Referencia Epidemiológicos, el serotipo 1 fue identificado hasta 1982 en Veracruz, en tanto que el serotipo 2 se identificó en Guerrero en 1983, mismo año en que se logró aislar el serotipo 4 en Oaxaca.

Es importante resaltar la circulación en la mayor parte del territorio nacional de los tres serotipos mencionados que concomitantemente con la identificación del serotipo 3 en el año de 1995 aumentan el riesgo de presentación de formas hemorrágicas.<sup>11</sup>

En el 2006 se aislaron los cuatro serotipos: DENV-1 (53%), DENV-2 (8%), DENV-3 (27%) y DENV-4 (12%), a la misma fecha se han registrado 1546 casos de FHD, el mayor número de casos se presentó en Veracruz, asociados al serotipo 1, 2 y 3.

### 3.5 Respuesta Inmunológica y Fisiopatología.

Después de que el virus ha sido inoculado, es fagocitado por los macrófagos tisulares y llevado al sistema fagocítico mononuclear, en donde se replica principalmente. La célula blanco es el fagocito mononuclear y los estudios de casos de FHD y SCD han identificado al antígeno del virus del monocito de sangre

periférica, en células mononucleares de la piel, el bazo, el timo, los ganglios linfáticos, células de Kupffer y macrófagos alveolares del pulmón y ocasionalmente en macrófago del glomérulo renal y en la superficie de los linfocitos B.

Durante la infección primaria (observada en individuos que no son inmunes a los flavivirus), los virus se fusionan y penetran en monocitos y macrófagos utilizando receptores específicos en la superficie de éstos. Durante la infección secundaria (observada en individuos que han tenido una infección previa con flavivirus), el virus se une a anticuerpos no neutralizantes y estos complejos se fijan y penetran en la célula a través de los receptores Fc.<sup>12</sup>

Cada serotipo (DENV-1, DENV-2, DENV-3 y DENV-4) crea inmunidad específica a largo plazo contra el mismo serotipo (homólogo), así como una inmunidad cruzada de corto plazo contra los otros tres serotipos, la cual puede durar varios meses. Los cuatro serotipos son capaces de producir infección asintomática, enfermedad febril y cuadros severos que pueden conducir hasta la muerte. Para conocer la variación de los virus del dengue se han estudiado los oligonucleótidos de su ARN de los genes virales y se han hallado algunos “clusters” de cepas más o menos virulentas en los distintos genotipos, lo que ha provocado el debate acerca de la posible relación entre la severidad de la enfermedad y algún genotipo en particular. Esta relación aún no ha sido debidamente documentada.<sup>3</sup>

En la FHD se reproduce un fenómeno inmunopatológico denominado “facilitación” o aumento de la infección mediado por anticuerpos (Ac) heterotípicos no neutralizantes. Es decir, la persona que presenta anticuerpos contra uno de los



serotipos y se infecta con un serotipo distinto a la de la primoinfección, desarrolla inmunocomplejos que facilitan la penetración viral al monocito a través del receptor Fc. Esto da como resultado una activación del macrófago el cual a su vez activa otros sistemas como el de la coagulación, la fibrinólisis y el complemento ocasionando daño en el endotelio vascular con fuga de líquidos, inflamación y disminución en el número de plaquetas; aunado a la activación del sistema de coagulación por diferentes vías favorece los fenómenos hemorrágicos, con la fuga de líquidos al espacio intersticial y fenómenos de descompensación hemodinámica desde leves hasta el choque profundo.

En la fase aguda de la FHD y del SCD se consumen los componentes del complemento –a través de la vía clásica y alterna- y existe una correlación entre dicha disminución y la severidad de la enfermedad. La consecuente formación de C3a incrementa la permeabilidad vascular y favorece el estado de choque.

Para explicar por qué algunas personas desarrollan la forma hemorrágica y otros desarrollan la forma clásica o son asintomáticas se han planteado dos hipótesis:

#### *Teoría de Rosen*

El virus presenta diferentes grados de virulencia (variación antigénica) que pueden estar relacionados con las manifestaciones graves de la enfermedad.<sup>2,4,13</sup>

#### *Teoría de Halstead*

La existencia previa de anticuerpos (infección primaria) contra un serotipo y la siguiente infección con un serotipo diferente (infección secundaria- heteróloga);

dentro de un tiempo determinado, pueden ser condiciones para las manifestaciones graves de la enfermedad.<sup>14</sup>

Se ha sugerido, que dado que la FHD ocurre fundamentalmente en infecciones secundarias, el concepto de anticuerpos facilitadores, es decir, la presencia de anticuerpos en contra de un serotipo favorece la reinfección con un serotipo diferente. Al parecer el virus infecta con mayor facilidad en presencia de anticuerpos no neutralizantes contra el DENV, que en ausencia de éstos. Las inmunoglobulinas de clase IgG facilitan la entrada del virus al monolito por medio de sus receptores Fc, lo cual contribuye al aumento en el número de células infectadas. Se propone que la lisis de dichas células y su posterior eliminación, por el sistema inmune, permite la liberación de mediadores vasoactivos, enzimas, que activan el complemento, tromboplastina y factores de permeabilidad vascular así como la producción de citocinas y quimiocinas, lo cual daría lugar a los eventos fisiopatológicos observados, como la pérdida de plasma, hipotensión y anomalías en la coagulación.<sup>8</sup>

Todos estos mecanismos de acción serán influidos de alguna manera por los factores propios del virus, como el tipo de cepa infectante, las diferencias en su estructura genómica y la dosis infectante o multiplicidad de la infección, así como por factores del huésped, como son las características del antígeno leucocitario humano (HLA) o antígeno mayor de histocompatibilidad propias de cada ser humano, polimorfismo para receptores de Fc gamma, la respuesta a la infección

por otro serotipo de DENV, la edad y la estructura genética del huésped para la producción de citocinas.<sup>12,14</sup>

Aunado a esto como consecuencia de las alteraciones fisiológicas producidas por mediadores químicos como la histamina –que se libera de los basófilos/células cebadas como consecuencia de la activación del complemento-, los leucotrienos, prostaciclina, prostaglandinas y otros mediadores liberados por los macrófagos infectados. El leucotrieno C liberado por los macrófagos, por ejemplo, es 1000 veces más potente que la histamina y los metabolitos del ácido araquidónico son capaces de inducir hipotensión sistémica, alterar la permeabilidad y afectar la microcirculación cutánea. Muchas de estas alteraciones también son inducidas por las interleucinas como Factor de Necrosis Tumoral (TNF).

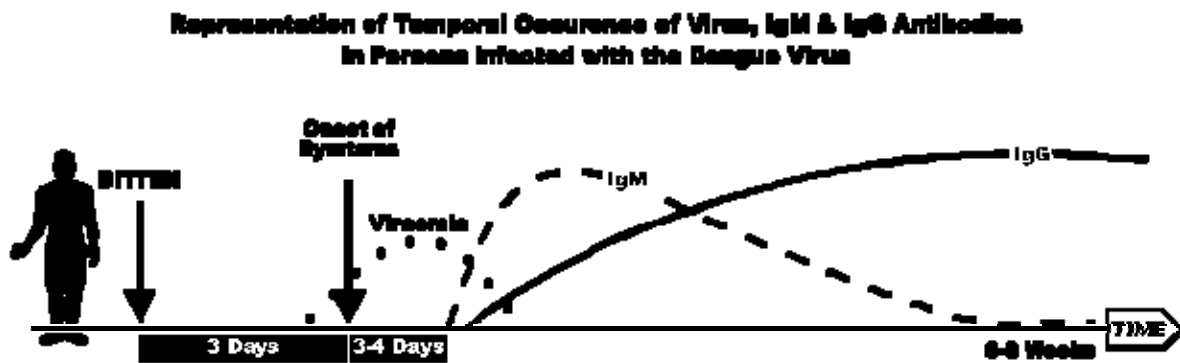
Recientemente se ha sugerido que los factores genéticos pueden participar en la patogénesis de la FHD/SCD, se encontró una asociación positiva con los antígenos del complejo de histocompatibilidad HLA-A2-blanco y una asociación negativa con el antígeno HLA-B13. La alta incidencia de casos de FHD/SCD registrada en personas de raza blanca en comparación con los de la raza negra durante la epidemia de FHD/SCD en Cuba apoya la participación de factores genéticos en la predisposición para las formas severas de la enfermedad.

### 3.6 Historia natural de la enfermedad. (Ver Anexo 1)

La transmisión del virus del dengue requiere de un vector y un huésped, el vector es la hembra del mosquito *Aedes aegypti* que se infecta al momento de

alimentarse de un humano en etapa de viremia, la cual puede durar de 2 a 7 días, promedio 5. En el mosquito la replicación viral ocurre entre ocho a 12 días (periodo de incubación extrínseco), después de los cuales puede infectar a otros humanos al momento de alimentarse. El virus se puede encontrar en la sangre de una persona después de los cinco o seis días de haber sido picada por un mosquito infectado lo cual coincide aproximadamente con el tiempo en que los primeros síntomas de la enfermedad se desarrollan.<sup>1,8</sup>

Figura 1. Infección por dengue virus.



### *Período de incubación<sup>15</sup>*

El periodo incubación puede ser de 3 hasta 14 días, el promedio es de 7 días.

### *Período de transmisibilidad<sup>15</sup>*

No se transmite directamente de una persona a otra. Los enfermos suelen infectar a los mosquitos desde poco antes de terminar el período febril, un promedio de 6 a 7 días. El mosquito se vuelve infectante 8 a 12 días después de alimentarse con sangre virémica y permanece así el resto de su vida.

### *Período de contagiosidad*<sup>15</sup>

Desde un día previo al inicio de la fiebre, hasta un día después de que esta cede.

### *Susceptibilidad y resistencia*<sup>15</sup>

La susceptibilidad parece ser universal en humanos, pero los niños suelen tener una enfermedad más benigna que los adultos. El restablecimiento de la infección por un serotipo genera inmunidad homóloga de larga duración que no protege contra otros serotipos.

#### *3.6.1 Manifestaciones Clínicas.*

Una vez infectado con DENV, el huésped tienen como primera manifestación clínica la fiebre que puede durar de dos a siete días, de intensidad variable, se acompaña de cefalea y vómitos, así como de dolores en el cuerpo. <sup>15</sup>

##### *3.6.1.1 Fiebre por Dengue (FD)*<sup>2,3</sup>

Enfermedad aguda, que puede ser en su manifestación clínica, una infección asintomática, fiebre indiferenciada o un síndrome de FD; caracterizada por cefalea frontal, dolor retro-ocular, dolor muscular y articular, náusea, vómito y exantema. En este padecimiento el síntoma cardinal va a ser la fiebre (hasta 40°C) y dura de 5 a 7 días siendo bifásico; el exantema observado es enrojecimiento facial, cuello y tórax en el inicio de la fiebre o un exantema máculo-papular que surge en el tercero o cuarto día, que posteriormente es un exantema completamente petequeal, con áreas de piel normal.

No existen datos patognomónicos. Otros datos menos frecuentes son la fotofobia, conjuntivitis, hiperemia faríngea. Otras manifestaciones incluyen dolor abdominal leve, náuseas, vómitos, diarrea, alteraciones del gusto, prurito generalizado, insomnio, temor, depresión, así como bradicardia relativa y adenopatías. En los niños es frecuente que la fiebre sea la única manifestación clínica, aunque a veces se acompaña de trastornos digestivos.

Para establecer el diagnóstico diferencial es útil la secuencia con la que aparecen los signos y síntomas. Así como es un padecimiento que debe considerarse en todo paciente que reside o haya estado en una zona endémica en las últimas dos semanas.

#### 3.6.1.2 Fiebre Hemorrágica por Dengue (FHD) <sup>2,3</sup>

Para considerar el desarrollo de FHD, el paciente debe presentar extravasación de líquidos, condición que se caracteriza por recuento plaquetario menor de 100 mil por mm<sup>3</sup> o hemoconcentración (incremento con relación a exámenes previos en muestras o, aumento del 20% del hematocrito para edad, sexo y condición clínica al momento del ingreso) y cuando menos uno de los siguientes datos:

- Disminución de 20% del hematocrito, después del tratamiento de reposición de volumen.
- Hipoproteinemia, derrame pleural, ascitis, derrame pericárdico, edema perivesicular y prueba de torniquete positiva.

La FHD, que puede ir precedida o no de un cuadro de FD, y puede o no tener hemorragias evidentes.

Cuando existe hemorragia se presenta generalmente después de las primeras 48 horas, aunque puede ocurrir desde el inicio del cuadro clínico o seguir inmediatamente después de síntomas de FD, el cual se convierte así en un FHD, o bien puede aparecer súbitamente como una enfermedad aislada, en la que no hay el antecedente de haber tenido dengue, el cual pudo haber pasado como una infección asintomática o inespecífica.

Las hemorragias que se pueden presentar son hematemesis, gingivorragia, epistaxis, metrorragia, hemorragias cutáneas y en sitios de punción venosa e intramuscular. El signo de torniquete positivo anticipa las hemorragias.<sup>3</sup> Esta prueba consiste en colocar un brazalete de presión arterial, insuflar el manguillo hasta alcanzar la media aritmética de la presión arterial; ejemplo: en un paciente con TA de 120/80 mmHg ( $120+80=200/2$ ) se insufla 100 mmHg el manguillo y se deja por 5 minutos, considerándose positiva si presenta 20 petequias o más por  $\text{cm}^2$  debajo del área que cubre el brazalete.<sup>1,3</sup>

Los signos de extravasación plasmática son, desde el punto de vista fisiopatológico, los más graves, ya que conducen a la hipovolemia y al choque. La pérdida de la capacidad de retener el plasma por los capilares se traduce en el pasaje de agua, electrolitos y proteínas del compartimento vascular a un tercer espacio: hidrotórax, ascitis, hidropericardio y en consecuencia hipovolemia con hemoconcentración.<sup>3</sup>

Las manifestaciones de compensación circulatoria las podemos encontrar con piel congestiva, turgente, eritematosa, taquicardia, irritabilidad, que al entrar en periodo de descompensación hemodinámica puede presentar sudoración profusa, taquicardia, bradisfigmia, palidez de extremidades, disminución de la diferencial de la TA a menos de 20mm/Hg, o disminución de la TA media a menos de 60 mm/Hg, alteración del estado de conciencia desde somnolencia a coma profundo, dolor abdominal intenso y sostenido y polipnea.

Otras manifestaciones por afección visceral son hepatomegalia, esplenomegalia, ictericia e incluso insuficiencia hepática, insuficiencia renal, miocardiopatía, hiporexia, y alteraciones del estado de alerta.

La linfocitosis con linfocitos atípicos, suele encontrarse al final de la fase febril. Puede existir albuminuria y sangre oculta en heces. Los estudios de coagulación y los factores fibrinolíticos muestran descenso de fibrinógeno, protrombina, Factor VIII, Factor XII y antitrombina III. En pacientes graves, con importante disfunción hepática, se observan disminución de los factores de coagulación k dependientes, como son los factores V. VII, IX y X. Entre la mitad y las dos terceras partes presentan alargamiento del tiempo parcial de tromboplastina y del tiempo de protrombina, así como del tiempo de trombina en los casos más graves.

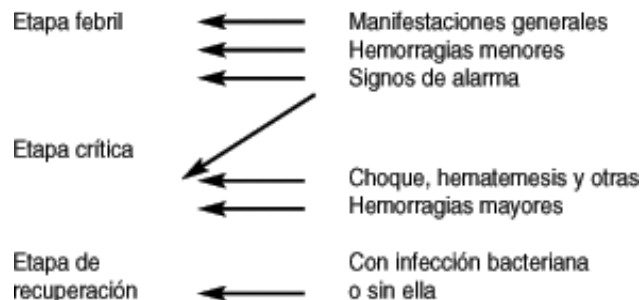
Comúnmente hay hipoproteinemia y niveles ligeramente elevados de aspartato aminotransferasa, aumento de nitrógeno ureico en sangre y disminuyen los niveles del complemento sérico.



El médico de primer contacto debe conocer y vigilar la aparición de datos de alarma:

Todo paciente con FD o FHD que curse con dolor abdominal intenso y sostenido que es el dato cardinal, vómitos frecuentes y abundantes, disminución brusca de la temperatura hasta la hipotermia, diaforesis, lipotimia, hipotensión ortostática, alteración del estado de conciencia en paciente afebril, datos de hipotensión o choque, la presencia de edema a cualquier nivel y de sangrados a cualquier nivel.

Figura 2. Etapas clínicas de FHD



Fuente: Dengue y Dengue Hemorrágico. Guía práctica para su diagnóstico, manejo y tratamiento. México, SSA 2003. 46 p.

El hematocrito es normal al principio y va ascendiendo a la vez que los estudios radiológicos de tórax o la ultrasonografía abdominal muestran ascitis o derrame pleural derecho o bilateral. La máxima elevación del hematocrito coincide con el choque. Lo más llamativo es que el recuento plaquetario muestra un descenso progresivo hasta llegar a las cifras más bajas durante el día del choque para después ascender rápidamente y normalizarse en pocos días. El choque se

presenta cuatro o cinco veces más frecuentemente cuando baja la fiebre o en las primeras 24 horas después de su desaparición que durante la etapa febril.

### 3.6.1.3 Síndrome de Choque por Dengue (SCD) <sup>1,3</sup>

El choque por dengue se define como una falla circulatoria (presión de pulso más/menos 20 mm Hg), hipotensión o choque franco, que se presenta entre el tercero y séptimo día de la enfermedad. Puede ir precedido por dolor abdominal intenso, sostenido y con datos de irritación peritoneal, vómito persistente, descenso brusco de la fiebre hasta la hipotermia, acompañado de sudoración, adinamia, lipotimias, inquietud o somnolencia, entre otras.

Después de dos o tres días del inicio de la fiebre, el paciente presenta signos y síntomas de falla circulatoria, con pulso rápido y débil o imperceptible, piel fría, llenado capilar lento, hipotensión con una sistólica menor de 90 mm/hg, alteraciones del estado de la conciencia que va desde la inquietud, agitación, confusión, letargo y coma. Además de oliguria, anuria, evolucionando rápidamente en pocas horas a coagulación vascular diseminada y/o fibrinólisis; falla orgánica múltiple y muerte.

No todos los signos clínicos de choque tienen que estar presentes desde el inicio. Basta constatar el estrechamiento de la tensión arterial diferencial o de la presión del pulso hasta una diferencia de 20 mm Hg o menos entre la tensión arterial sistólica y la diastólica. Esto generalmente está precedido por o acompañado de

signos de inestabilidad hemodinámica (taquicardia, frialdad y llenado capilar lento, entre otros). La mayoría de las veces, los signos de choque duran varias horas.

Más que complicaciones del dengue, las muertes se deben a complicaciones del choque, por lo que puede afirmarse que al prevenir el choque se previenen las grandes hemorragias y los restantes componentes del cuadro de extrema gravedad.<sup>1,2,3</sup>

Los pacientes con un manejo vigoroso y adecuado pueden remitir en un periodo de 24 a 48 horas sin secuelas.

### *3.7 Diagnóstico*

#### *3.7.1 Diagnóstico Clínico.*<sup>1,3,17</sup>

Al paciente en áreas de riesgo que presente un cuadro clínico de dengue, se le debe solicitar diariamente determinación de hemoglobina, hematocrito y cuenta de plaquetas, con énfasis en el tercero y quinto día; complementando con la prueba del torniquete y valoración clínica integral.

Se ha encontrado que en los pacientes con dengue en sus variantes clínicas menos severas, existen modificaciones en la hemoglobina o el hematocrito entre el tercero y cuarto día sin alcanzar criterios de hemoconcentración, esto es una diferencia de un 20% entre el hematocrito inicial y el de referencia que puede ser tomado según las características de las personas de la región (edad, sexo, raza), así mismo se encuentran datos de trombocitopenia con cuentas entre 50 000 y

100 000 por mm<sup>3</sup>. En la cuenta diferencial es frecuente la leucopenia con o sin linfocitosis.

En pacientes con sospecha de FHD se deberá monitorizar el hematocrito y las plaquetas cada 8 horas con el fin de determinar criterios de hemocentración, o bien según la gravedad del paciente se sugiere que el manejo sea de acuerdo al Manual para la vigilancia, diagnóstico, prevención y control de Dengue..

Las determinaciones de TGO y TGP son opcionales pudiéndose encontrar los niveles elevados aún sin la presencia de hiperbilirrubinemia, además se pueden encontrar alteradas la fosfatasa alcalina y datos de hipoalbuminemia como parte de la fuga de líquidos. Los electrolitos séricos pueden mostrar hiponatremia e hipocalcemia con K y Cl normales.

Los tiempos de protrombina (TP) y Tiempos de Tromboplastina Parcial (TPP) se pueden encontrar alargados. Así mismo, se pueden encontrar afectados el fibrinogeno y sus productos de degradación, aunque estas pruebas no son indispensables en forma rutinaria. El EGO puede mostrar evidencias de albuminuria, sangrado y concentración.

La gasometría arterial nos puede mostrar datos de hipoxemia secundaria a un problema de difusión del oxígeno.

Se debe solicitar al laboratorio:

- Biometría hemática completa con cuenta plaquetaria.
- Tiempo de sangrado.

- Tiempo de protrombina y parcial de tromboplastina
- Pruebas de función hepática (TGO, TGP, fosfatasa alcalina, proteínas totales, albúmina, bilirrubinas, deshidrogenasa láctica, amilasa pancreática).
- Pruebas de función renal (urea, creatinina, nitrógeno ureico).
- Electrolitos séricos (Na, K, Cl, Ca<sup>++</sup>).
- Examen general de orina (EGO).

### 3.7.2 Gabinete<sup>1</sup>

- Tele de tórax

En los estudios de gabinete, las radiografías de tórax pueden mostrar un infiltrado pulmonar bilateral que puede traducirse en edema pulmonar o bien mantener niveles hidroaéreos

- Ultrasonido torácico-abdominal

### 3.7.3 Pruebas confirmatorias.<sup>1,17</sup>

Las técnicas empleadas son: ELISA, para la determinación de anticuerpos IgM e IgG antidengue; Aislamiento Viral y Técnica PCR para la taxonomía de los tipos de virus del dengue. La única institución oficial para confirmar los casos de FHD así como el serotipo es el InDRE.

Tabla 1. Procedimientos para la confirmación de laboratorio de casos de FD y FHD<sup>1</sup>

Método	Detección de anticuerpos IgM por ELISA	Cultivo de virus	Identificación de RNA viral por transcripción inversa - reacción en cadena de la polimerasa (RT-PCR)	Detección de anticuerpos IgG por ELISA o por inhibición de la hemaglutinación
Tipo de muestras	Suero obtenido a partir del 8o. día de iniciada la fiebre y hasta 30 días después.	Suero obtenido de 0 a 5 días de iniciada la fiebre (preferentemente en los primeros tres días).	Suero colectado entre el 1o. y 10o. día de iniciada la fiebre.  Sangre heparinizada conservada en refrigeración y enviada inmediatamente al laboratorio. Porción de tejido (hígado, o bazo o cerebro) en solución estéril sin fenol.	Sueros pares colectados en fase aguda y en convalecencia (dos semanas de diferencia entre ambos).
Condiciones de envío	En refrigeración.  Sin hemólisis, ni contaminación.  Arribo al laboratorio en término máximo de una semana.	En refrigeración.  Sin hemólisis, ni contaminación.  Arribo al laboratorio en término máximo de una semana.	En refrigeración. Suero sin hemólisis, ni contaminación. Sangre no hemolizada. Tejidos en recipientes con solución estéril. Arribo en el laboratorio en término máximo de tres días.	En refrigeración.  Sin hemólisis, ni contaminación.  Arribo al laboratorio en término máximo de una semana.
Tiempo de procesamiento	4 días	15 días	2 a 5 días	7 días
Interpretación de resultados	Positivo: Corresponde a infección o reinfección por dengue virus.  Los títulos IgM en reinfección son menos elevados.  Negativo:  No se demuestra infección reciente por dengue virus.	Positivo: corresponde a infección reciente por dengue virus serotipo aislado.  Negativo:  No excluye la posibilidad de infección por dengue virus.	Positivo:  Indica la presencia de genes virales en la muestra y por lo tanto de infección reciente.  Negativo:  No excluye la posibilidad de infección por dengue virus.	Positivo: Cuando hay seroconversión o el título de anticuerpos se incrementa cuatro o más veces entre ambas muestras.  Negativo: Cuando no hay seroconversión o el título se mantiene similar en ambas muestras.
Ante un resultado negativo en un caso sospechoso	Enviar segunda muestra 20 días después de la primera, para investigar anticuerpos IgG y aumento de anticuerpos IgM.	Enviar segunda muestra de suero 20 días después de la primera, para la determinación de anticuerpos IgG.	Enviar una segunda muestra de suero 20 días después de la primera toma, para la determinación de anticuerpos IgG.	Investigar otros posibles diagnósticos.

Fuente: InDRE / SSA.

El control de calidad del diagnóstico serológico estará a cargo del Instituto de Diagnóstico y Referencia Epidemiológicos (InDRE), apoyado a nivel estatal por los Laboratorios Estatales de Salud Pública. El control de calidad se realizará con el total de las muestras biológicas positivas y el 10% de las negativas.

### *3.8 Diagnóstico diferencial.*<sup>1</sup>

Este debe realizarse de acuerdo al perfil epidemiológico de cada región del país, pueden considerarse la leptospirosis, rickettsiosis, fiebre tifoidea, brucelosis, paludismo (*falciparum*), fiebre amarilla, tifo murino, fiebre manchada, púrpura trombocitopenica, leucemia aguda, aplasia medular, sepsis, meningococemia, influenza y síndrome de HELLP (mujeres embarazadas), aborto y amenaza de aborto.

### 3.9 Tratamiento y Manejo.<sup>1,4</sup>

Todo caso sospechoso de FHD se debe identificar y debe contar con atención médica bajo criterios específicos, que son parte de la normatividad en nuestro país y se establecen con el objeto de brindar el manejo oportuno a los casos con sintomatología sugestiva de FHD y disminuir la letalidad.

#### 3.9.1 Clasificación de severidad<sup>1,3</sup>

La clasificación de severidad es la siguiente:

*Grupo A: Con fiebre y manifestaciones generales*

FD en adultos y niños, fiebre, mialgias, artralgias, exantema, congestión facial, vómitos, dolor abdominal, manifestaciones respiratorias mínimas, síndrome viral inespecífico en niños.

*Grado B: Con petequias u otro sangrado*

Caso febril con petequias u otro sangrado espontáneo, gingivorragia, epistaxis, metrorragia, vómitos con estrías sanguinolentas, melena y prueba del torniquete positiva.

*Grado C: Con signos de alarma*

Dolor abdominal intenso y sostenido, vómitos persistentes y frecuentes, descenso brusco de la temperatura, irritabilidad, somolencia, derrame seroso, frialdad de la piel o piel congestiva. No tienen que estar presentes todos los signos de alarma. Uno o más signos es suficiente.

*Grado D: Con choque por dengue*

Disminución de la tensión, palidez, frialdad, sudoración, cianosis, taquicardia, oliguria.

*(Ver Anexo 2)*

La presencia de fuga de líquidos diferencia la FHD de la FD.



### 3.9.2 Vacunas<sup>18</sup>

En 1984 el director general de la OMS creó un Comité para el desarrollo de vacunas contra dengue que tenía como objetivo checar la evolución de las vacunas atenuadas que en ese momento se llevaba a cabo, así como estimular la participación de diferentes laboratorios en el desarrollo de vacunas contra el DENV mediante el uso de la tecnología del ADN recombinante.

Aún no existe una vacuna contra dengue disponible en el mercado a pesar de los esfuerzos; varios son los problemas que han incidido en el desarrollo de las vacunas: replicación insuficiente de los virus para formular una vacuna inactivada económica, la no existencia de un modelo animal que reproduzca los síntomas que provoca la enfermedad en humanos y el hecho de que para lograr una vacuna satisfactoria, ésta debe ser tetravalente para evitar la inducción de inmunoamplificación durante infecciones subsecuentes por serotipos heterólogos y así minimizar el riesgo de FHD/SCD. La posibilidad de que surjan nuevas variantes del virus que puedan burlar la inmunidad inducida por la vacuna.

No se cuenta con una vía perfecta para desarrollar una vacuna.<sup>15</sup>

En los últimos años, el conocimiento parcial del ciclo de multiplicación del virus en la célula huésped y de las características estructurales y funcionales de las proteínas virales ha impulsado el estudio de diversos blancos potenciales para la acción antiviral, ya sea a través del diseño racional de inhibidores o mediante el ensayo empírico de compuestos de síntesis y productos naturales. Así se están evaluando inhibidores que afectan la entrada del virus a la célula, la replicación del RNA viral, la proteasa viral responsable del clivaje de la poliproteína precursora, la

maduración de las glicoproteínas virales, y la expresión del genoma viral. Se alcanzaron resultados promisorios, en algunos casos extendidos a ensayos en modelos experimentales in vivo, lo que alienta las perspectivas de lograr una quimioterapia efectiva para combatir el dengue.

#### **IV. Vigilancia Epidemiológica de Dengue en México.**<sup>19,20,21</sup>

Las acciones de vigilancia epidemiológica se apoyan en el Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica (SINAVE). Dentro del marco legal del Sistema de Salud en nuestro país, contamos con la Norma Oficial Mexicana para la Vigilancia Epidemiológica (NOM-017-SSA2, 1999) que establece los padecimientos y riesgos que están sujetos a notificación e investigación, los lineamientos y procedimientos de operación del Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica, así como los criterios para la aplicación de la vigilancia epidemiológica. Esta norma es de observancia obligatoria en todo el territorio nacional y su ejecución involucra a los sectores público, social y privado que integran el Sistema Nacional de Salud. (SSA, 1997, SSA, 1999). Para la vigilancia, la NOM-017-SSA2-1999, contempla como fuente de información a todas las unidades del Sistema Nacional de Salud, así como cualquier organismo, dependencia o persona que tenga conocimiento de algún padecimiento, evento o situación sujetos a vigilancia epidemiológica (SSA, 1999).

Para la correcta operación de la vigilancia epidemiológica, el SINAVE cuenta con los siguientes Subsistemas: Información, laboratorio, vigilancia de la mortalidad, subsistemas especiales de vigilancia epidemiológica, vigilancia de situaciones emergentes, asesoría y capacitación, y supervisión y evaluación. (SSA, 1999)

Para efectos de la NOM-017-SSA2-1999, los elementos de la vigilancia son los siguientes: casos de enfermedad, defunciones, factores de riesgo y factores de protección (SSA, 1999). El componente de información inicia con la detección del

caso (sospechoso o probable) seguido del estudio epidemiológico, hasta su clasificación final (confirmado, compatible o descartado) e incluye el seguimiento de acuerdo a los lineamientos de los manuales de procedimientos correspondientes.

#### *4.1 Definiciones operacionales de caso<sup>1</sup>*

Como primer paso en la estructura del sistema de Vigilancia Epidemiológica de Dengue, se cuenta con definiciones operativas que dan una sensibilidad entre el 85 y 92% al sistema, con lo que permiten detectar la mayoría de los casos a través de los signos y síntomas más frecuentes de la enfermedad y de las pruebas de tamizaje.

**Caso sospechoso de FD:** Toda persona de cualquier edad que resida o proceda de una región en la que haya transmisión de la enfermedad y que presente cuadro febril inespecífico o compatible con infección viral y que se encuentre en situación de brote.

**Caso probable de FD:** Todo caso sospechoso que presente fiebre y dos o más de las siguientes características: cefalea, mialgias, artralgias y exantema.

**Caso confirmado de FD:** Todo caso probable en el que se confirme infección reciente por DENV mediante técnicas de laboratorio. Esté asociado epidemiológicamente a otro caso confirmado o no se disponga de resultado de laboratorio.

Una variante de FD puede presentar datos de fragilidad capilar (petequias, equimosis, hematomas) o hemorragias espontáneas ligeras (epistaxis o gingivorragias) pero sin datos de hemoconcentración ni trombocitopenia menor de 100 mil plaquetas por  $\text{mm}^3$ . Esta forma se denomina “FD con Manifestaciones Hemorrágicas” y deben ser registrados en la casuística final como casos de FD. *Es importante enfatizar que ésta constituye una clasificación final y no es una definición operacional, ya que todo caso con este tipo de signos y síntomas, debe ser considerado como probable FHD hasta su clasificación por el epidemiólogo y ratificación por el Comité Estatal.*

**Caso probable de FHD:** Toda persona que, además de un cuadro probable de FD, desarrolle fiebre y una o más de las siguientes características: datos de fuga de plasma (ascitis, derrame pleural, edema, hipoalbuminemia); o datos de fragilidad capilar (petequias, equimosis, hematomas); hemorragias (gingivorragia, hematemesis, metrorragia) o a cualquier nivel; trombocitopenia menor a 100 mil plaquetas por  $\text{ml}^3$  o, hemoconcentración con uno o más de los siguientes datos: incremento del hematocrito 20% o más en la fase aguda; decremento del hematocrito en 20% después del tratamiento; tendencia del hematocrito en muestras secuenciales (por ejemplo, 40, 43, 45, etc.); relación hematocrito/hemoglobina: sugestivo 3.2 a 3.4, indicativo 3.5 o mayor; hipoalbuminemia o evidencia de fuga de líquidos. A todos ellos se les deberán tomar muestras serológicas.

**Caso confirmado de FHD:** Toda persona con un cuadro probable de FHD confirmado por laboratorio que además presente lo siguiente:

1) Datos de fuga de plasma evidenciada por cualquiera de los siguientes datos:

- a)CLINICA: Edema, piel moteada, ascitis o derrame pleural;
- b)LABORATORIO: Medición de la HB, HTO; elevación en 20% en etapa aguda, o disminución 20% en etapa de convalecencia, o elevación de HTO o HB en forma secuencial (a partir del tercer día) o hipoalbuminemia;
- c)GABINETE: Ultrasonido (líquido perivisceral y en cavidad abdominal o torácica) y radiología (derrame pleural o ascitis) .

2) Más una de los siguientes datos:

- a)Datos de fragilidad capilar: Prueba de torniquete positiva (a partir del tercer día); (petequias, equimosis, hematomas, etc.) o, b)Trombocitopenia menor de 100 mil plaquetas por ml<sup>3</sup>.

Los casos cuyas determinaciones de Hto, Hb, conteo plaquetario y prueba de torniquete no sean realizados de acuerdo a los procedimientos establecidos en la normatividad vigente (Manual para la de Vigilancia, Diagnóstico, Prevención y Control de Dengue), serán considerados como criterio positivo para la clasificación de los casos.

**Caso probable de Síndrome de Choque por Dengue:** Toda persona con cuadro probable de FD o FHD y que presente súbitamente datos de insuficiencia

circulatoria (pulso rápido y débil, extremidades frías); alteraciones en el estado de conciencia (confusión mental); tensión arterial disminuida o reducción en la tensión diferencial sistólica-diastólica menor a 20 mm/Hg, ejemplo 90/80 o 80/70, etc., o bien estado de choque profundo.

**Caso confirmado de Síndrome de Choque por Dengue:** Todo caso probable de SCHD en el que se confirme infección reciente por Dengue mediante técnicas de laboratorio.

#### *4.2 Acciones ante un caso probable de FHD<sup>1</sup>*

Una vez clasificado el caso de acuerdo a las definiciones operacionales, se deben realizar procedimientos de vigilancia específicos.

Entre las acciones ante un caso probable de FHD están:

1. Referir los casos a unidades de segundo o tercer nivel para su manejo intrahospitalario.
2. Notificación inmediata del caso (en las primeras 24 horas de conocido el caso por los servicios de salud).
3. Seguimiento del caso en unidad hospitalaria mediante la toma de muestras a todos los casos que cumplan con definición operacional para la determinación de hematocrito, hemoglobina, plaquetas y otros estudios disponibles en la, de acuerdo a lo establecido en el apartado de manejo de casos probables de FHD.

4. Determinar: Presencia o ausencia de sangrados o escape de líquidos, Trombocitopenia menor a 100 mil, hemoconcentración (con base en los resultados del monitoreo hemodinámico y de acuerdo con la presencia de uno o más de los siguientes criterios: Incremento del hematocrito en 20% o más durante la fase crítica de la enfermedad, decremento del hematocrito en 20% o entre la fase crítica y la convalecencia, tendencia ascendente del hematocrito, valor de la relación hematocrito - 3.2 a 3.4 se considera sugestiva, si es igual o mayor de 3.5 es indicativa de hemoconcentración), presencia de derrames cavitarios o intersticiales, e hipoalbuminemia.
5. Toma de muestra para diagnóstico de laboratorio virológico o serológico al 100% de los casos probables de FHD. En pacientes graves, con signos y síntomas de choque, tomar inmediatamente una muestra, independientemente del día de evolución.
6. Obtención de copia del expediente clínico del paciente.
7. Llenado y actualización permanente del formato de Estudio Epidemiológico de Enfermedades Transmitidas por Vector.
8. El epidemiólogo estatal deberá confirmar o descartar los casos, en función de criterios clínico-epidemiológicos y de laboratorio, en un período no mayor de diez días hábiles posteriores al conocimiento del caso. Posteriormente dicha clasificación será ratificada o rectificada en el seno de los comités de vigilancia u homólogos.



9. Notificación semanal al nivel jurisdiccional, estatal y nacional de los casos confirmados por laboratorio mediante el formato “Notificación Semanal de Casos Confirmados de Dengue por Fecha de Inicio”.

La clasificación final de los casos, cuando el resultado sea mediante aislamiento viral, se efectuará en un plazo no mayor de seis semanas posteriores al inicio del padecimiento.

#### *4.3 Componente de laboratorio<sup>1,17</sup>*

La especificidad del sistema de vigilancia, estimada entre 95 y 98%, está dada por los estudios de laboratorio, por lo que es fundamental contar con los resultados virológicos, serológicos y de gabinete correspondientes para el adecuado seguimiento del caso hasta su clasificación final.

- a. La prueba diagnóstica es la Determinación de anticuerpos tipo IgM específicos, para la cual se requiere una muestra de suero obtenida entre el día 8 y el día 35 después de haber iniciado la fiebre. Cuando el resultado es positivo indica una infección reciente por DENV.
- b. El aislamiento viral debe ser una herramienta epidemiológica más que un método de diagnóstico de rutina. Para esta prueba se requiere una muestra de suero tomada en los primeros cinco días de iniciada la fiebre o sangre total con anticoagulante de los primeros cinco días de iniciada la fiebre o biopsia de hígado, pulmón, bazo y ganglios. El resultado positivo

corresponde a infección reciente por DENV por el serotipo aislado y el resultado negativo no excluye la posibilidad de infección por DENV. El resultado de esta prueba

- c. La identificación del material genético viral por RT-PCR requiere una muestra de los primeros cinco días de iniciada la fiebre o biopsia de hígado, pulmón, bazo y ganglios. Si el resultado es positivo indica la presencia de material genético viral, por lo que se considera una infección reciente, el resultado negativo no excluye la posibilidad de infección por DENV (tomar una segunda muestra para determinación de anticuerpos).

La vigilancia virológica se centra en los estudios de Aislamiento Viral y Técnica PCR (Reacción en Cadena de la Polimerasa) para la taxonomía de los tipos de virus del dengue. Este aspecto es muy importante para la tipificación del virus y para el conocimiento del serotipo circulante en cada región del país, pues orienta sobre los movimientos poblacionales así como del vector. <sup>15</sup>

#### *4.4 Vigilancia Viroológica y Panorama Epidemiológico en México* <sup>1,22, 23,24</sup>

Posterior a la reintroducción del Dengue en el territorio nacional a fines de los años setenta, y de acuerdo a la información proporcionada por el Instituto Nacional de Diagnóstico y Referencia Epidemiológicos, el serotipo 1 fue identificado hasta 1982 en Veracruz, en tanto que el serotipo 2 se identificó en Guerrero en 1983, mismo año en que se logró aislar el serotipo 4 en Oaxaca.

Es importante resaltar la circulación en la mayor parte del territorio nacional de los tres serotipos mencionados que concomitantemente con la identificación del serotipo 3 en el año de 1995 aumentan el riesgo de presentación de formas hemorrágicas. En los cuadros siguientes se presenta los serotipos, porcentajes y distribución geográfica de los cuatro serotipos de Dengue en el periodo 1997-2006.

Tabla 2. Porcentaje de serotipos circulantes en México. 1997 – 2006

<b>AÑO</b>	<b>DENV-1</b>	<b>DENV-2</b>	<b>DENV-3</b>	<b>DENV-4</b>
1997	6.5	1.6	88.3	3.6
1998	5	2	93	-
1999	3	13.4	81.7	1.9
2000	0.7	55.2	44.1	-
2001	-	75	25	-
2002	0.7	65.6	33.7	-
2003		81.43	17.14	1.43
2004	5.26	84.21	6.77	3.76
2005	14	77	8	1
2006	53	8	27	12

Fuente: InDRE / SSA. 1997 - 2006

Tabla 3. Serotipos circulantes en México de 1997 a 2006.

AÑO	DENV-1	DENV-2	DENV-3	DENV-4
1997	Campeche	Coahuila, Michoacán, Morelia, SLP, Tamaulipas y Veracruz.	Camp, Coah, Col, Chis, Gro, Jal, Hgo, Nay, NL, Mor, Oax, Pue, Q. Roo SLP, Tamps, Ver y Yuc.	Camp, Nay y Tamps
1998	Tamaulipas	Tamaulipas	Hgo, Mor, N.L. Oax, SLP, Tamps y Ver	
1999	Coah, NL, Pue, Son y Tamps	Coah, Chis, Mor, Oax y Tamps	Coah, Chis, Hgo, Jal, Mor, NL, Pue, SLP, Son, Tamps y Ver	Hgo, Tamps y Ver
2000	NL	Camp, Chis, Oax, Tab, Tamps y Ver	Camp, Chis, Mex, Pue, Son, Tab, Tamps y Ver	
2001		Camp, Chis, Gro, Mor, Oax, Pue, Sin, Ver y Yuc	Chis, Mex, Mich, Pue y Sin	
2002	Yuc	Camp, Chis, Gro, Hgo, Jal, Mich, Mor, Nay, NL, Oax, Sin, Son, Tab, Tamps, Ver y Yuc	Chis, Hgo, Mor, Mich, Oax, Sin, Son, Tab y Ver	
2003	B.C.S. Camp, Dgo, Hgo, Mor, Nay, N.L. Oax, Pue, Sin, Son, Tab, y Veracruz	B.C.S. Morelos, Oaxaca, Sinaloa, Sonora y Tabasco		Sonora
2004	Chiapas y Oaxaca	Camp, Col, Chis, Gro, Hgo, Jal, Méx, Mich, Mor, NL, Oax, Q.Roo, S.L.P. Sin, Tab, Tamps, y Veracruz	Nayarit, Oaxaca, Q.Roo y Veracruz	Camp, Chis, Oax, Son y Tab.
2005	Cam, Col, Chis, Gro, Mor, Oax, Q. Roo, SLP, Tamps y Yuc.	Cam, Coah, Hgo, Mex, Nay, NL, Pue, Sin, Tab, Ver, Col, Chis, Gro, Mor, Oax, Q. Roo, SLP, Tamps y Yuc.	Chis, NL, Oax, Q. Roo, Sin, Tab y Ver	Col, Chis y Oax
2006	Camp, Col, Chis, DF, Gro, Jal, Mor, Nay, Oax, Pue, Queret, Q. Roo, SLP, Sin, Son, Tab, Ver y Yuc	Col, Gro, Hgo, Mich, Mor, Oax, Pue, SLP, Tab, Ver y Yuc	Col, DF, Mor, Nay, Oax, Pue, Q. Roo, Ver y Yuc	Camp, Col, Q.Roo, Son y Tab

Fuente: Manual para la vigilancia, diagnóstico, prevención y control del dengue. SSA 2207

La importancia de vigilar y controlar el FHD en nuestro país se sustenta en el riesgo de que se presenten casos de FHD y se desaten epidemias de casos severos, en las que la mortalidad puede ser considerable.

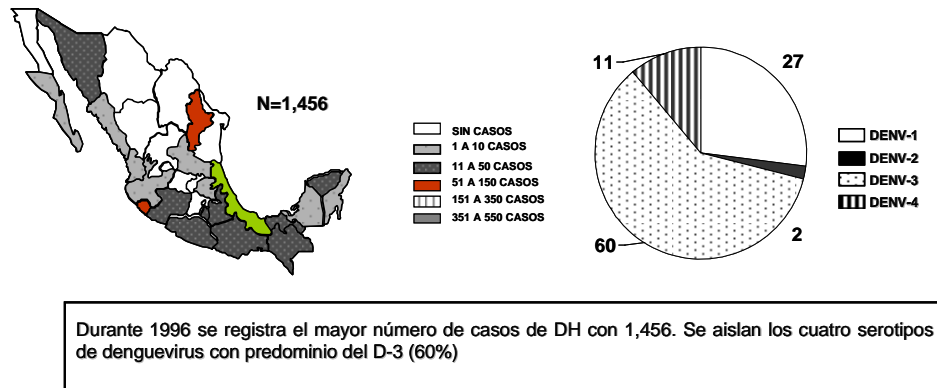
En México, el dengue fue eliminado durante el programa de erradicación de la fiebre amarilla en 1963, sin embargo para 1965 se reintrodujo el vector por la frontera norte. A finales de 1978 el serotipo DENV-1 llega al sureste de México y desde entonces es considerado como endémico por un brote detectado en Tapachula, Chiapas; para 1979 afectaba ya los estados de Quintana Roo y

Oaxaca, Tampico y Mérida. Para 1980 seis ciudades fronterizas reportaron casos y se registró el primer caso por DEN-1 en México. (OPS, 2001, SSA, 1997)

En 1981 se reporta el primer caso por DENV-2 en México y al siguiente año se detecta la circulación de los serotipos DENV-2 y DENV-4 en Tamaulipas y Oaxaca. Al siguiente año ocurren brotes a lo largo del país, iniciando en Puebla que después se diseminó desde el sur de Chiapas al norte de Jalisco, Veracruz y Yucatán, afectando también la zona de la Costa Este. En 1984, durante la epidemia ocurrida en Mérida y áreas rurales del estado, se presenta el primer reporte de FHD asociado al serotipo DENV-4. (OPS, 2001, SSA, 1997)

En el verano de 1988 se presenta un brote en Taxco, Guerrero ocasionado por el serotipo DENV-1, donde se documenta la mayor altitud donde se puede dar la transmisión del dengue (1,700 metros). Durante 1994 se registraron 30 casos de FHD o síndrome de choque por dengue, siete defunciones (letalidad de 23.3%) y se demostró la circulación de los serotipos DENV-1, DENV-2 y DENV-4. Para 1995 se registraron 539 casos con 30 defunciones (letalidad de 5.6%), se registra la circulación del serotipo DENV-3 presentando una rápida diseminación desde la frontera, a lo largo de Golfo de México, dando brotes explosivos de dengue hemorrágico en 20 estados. Posteriormente se mantiene una transmisión constante durante los siguientes tres años. (OPS, 2001, SSA, 1997). Durante 1996, se registra el mayor número de casos de FHD(1,456 casos). Se aíslan los cuatro serotipos con predominio del DENV-3 (60%).

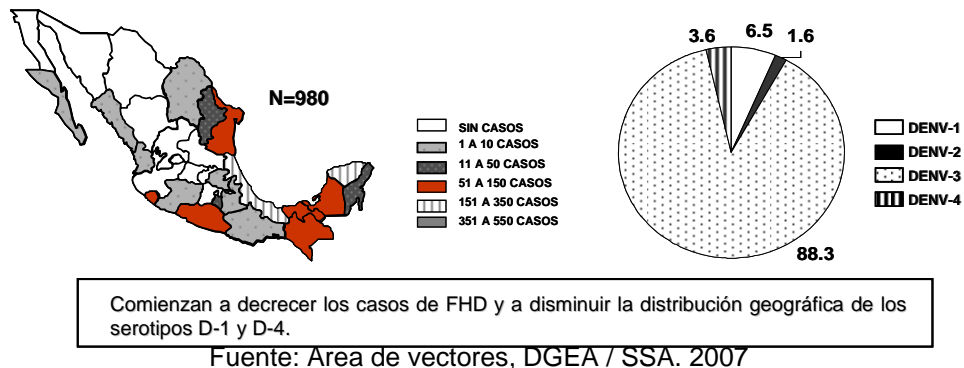
Figura 3. Distribución de casos de FHD por serotipo en México, 1996.



Fuente: Área de vectores, DGEA / SSA. 2007

Al siguiente año comienzan a decrecer los casos de FHD y a disminuir la distribución geográfica de los serotipos DENV-1 y DEN-4.

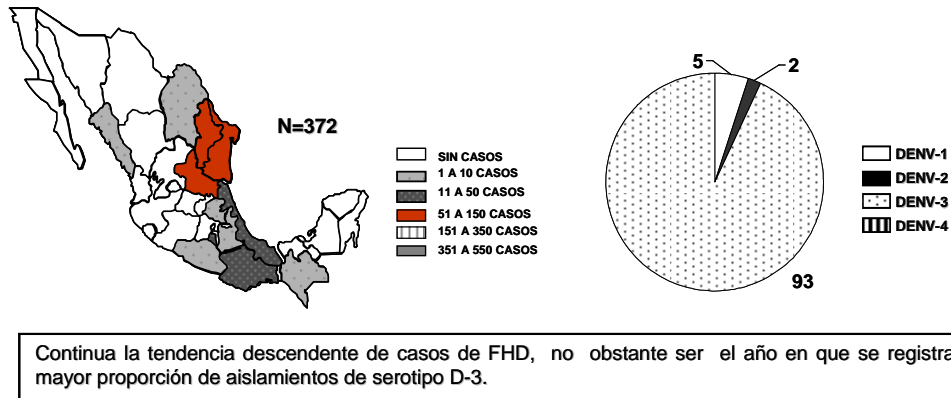
Figura 4. Distribución de casos de FHD por serotipo en México, 1997.



Fuente: Área de vectores, DGEA / SSA. 2007

Para 1998 continúa la tendencia descendente de casos de FHD, no obstante es el año en que se registra la mayor proporción de aislamientos del serotipo DENV-3 como se observa en la figura 4. (DGAE, 2004)

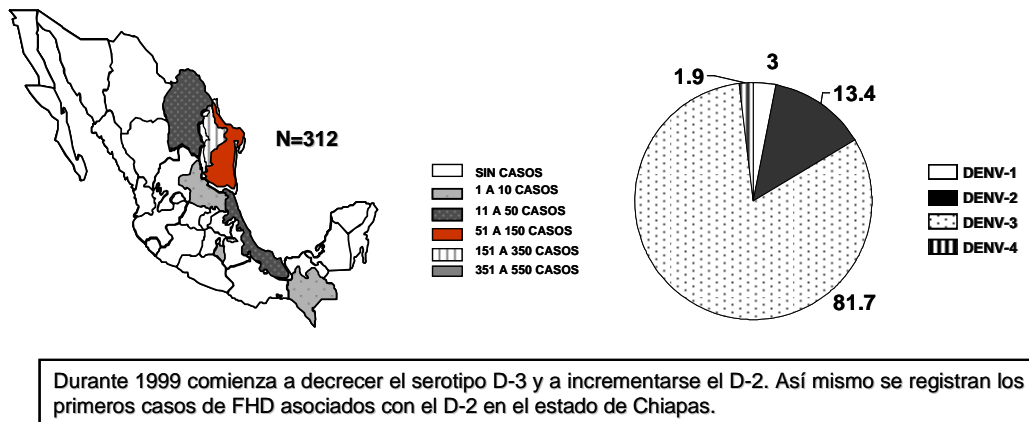
Figura 5. Distribución de casos de FHD por serotipo en México, 1998.



Fuente: Área de vectores, DGEA / SSA. 2007

Para 1999, comienza a decrecer el serotipo DENV-3 y a incrementarse el DENV-2. Así mismo, se registran los primeros casos de FHD asociados al serotipo DENV-2 en el estado de Chiapas.

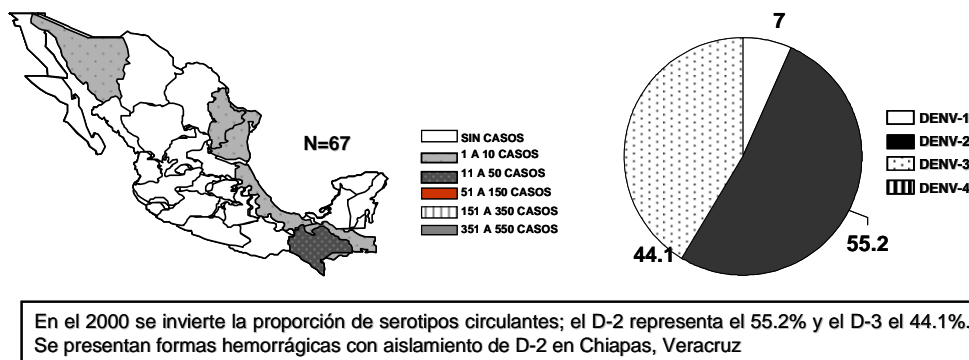
Figura 6. Distribución de casos de FHD por serotipo en México, 1999.



Fuente: Área de vectores, DGEA / SSA. 2007

En el 2000, se invierte la proporción de serotipos circulantes; el DENV-2 representa el 55.2% y el DENV-3 el 44.1%, como se observa en la figura 6. Se presentan formas hemorrágicas con aislamiento de DENV-2 en Chiapas y Veracruz. (DGAE, 2004)

Figura 7. Distribución de casos de FHD por serotipo en México, 2000.

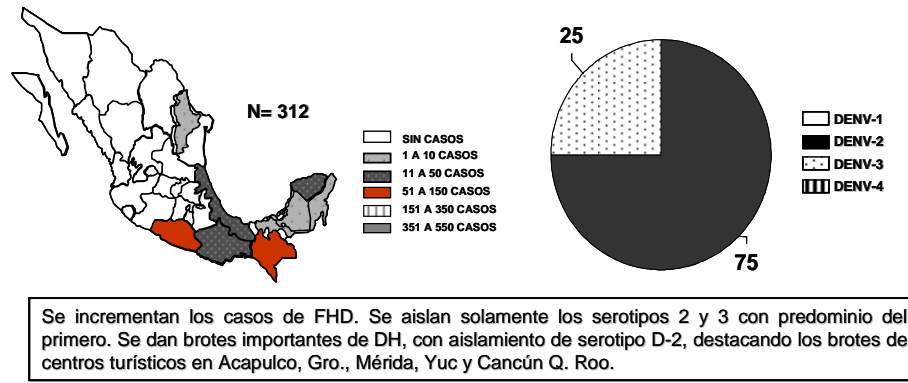


Fuente: Área de vectores, DGEA / SSA. 2007

En el 2001, se incrementan los casos de FHD y se logra identificar solamente los serotipos DENV-2 y DENV-3 con predominio del primero. Durante este año se presentan brotes importantes de dengue hemorrágico, con aislamiento de serotipo DENV-2 en un 75%, como se observa en la figura 7, destacando los brotes de centros turísticos en Acapulco, Gro., Mérida, Yuc. y Cancún, Q. Roo. (DGAE, 2004)



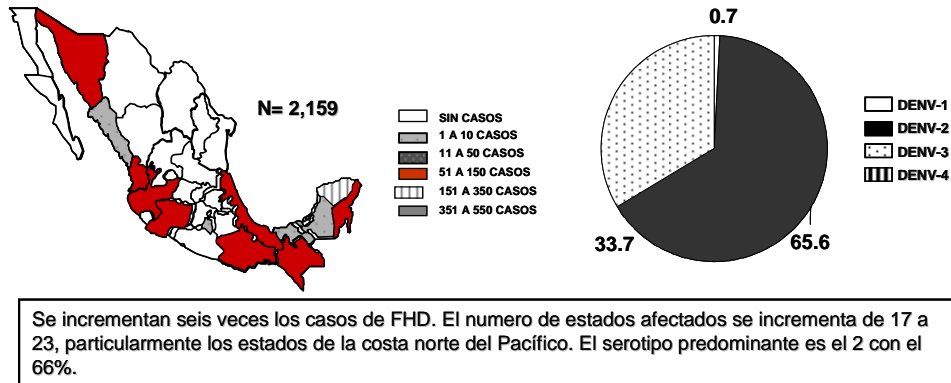
Figura 8. Distribución de casos de FHD por serotipo en México, 2001.



Fuente: Área de vectores, DGEA / SSA. 2007

Sin embargo, para el 2002 se incrementan seis veces los casos de FHD, el número de estados afectados se incrementa de 17 a 23, particularmente los estados de la Costa Norte del Pacífico. El serotipo predominante, como lo muestra la figura 8, es el DEN-2 con el 66% que esta estrechamente relacionado con formas hemorrágicas.

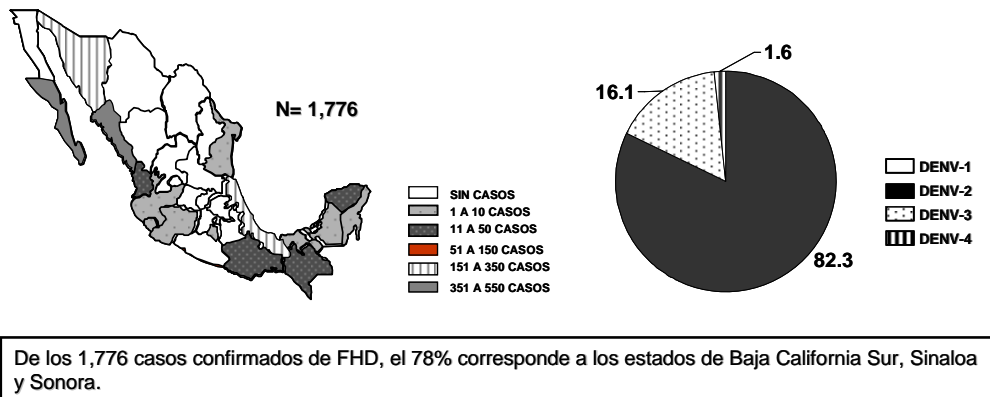
Figura 9. Distribución de casos de FHD por serotipo en México, 2002.



Fuente: Área de vectores, DGEA / SSA. 2007

En el 2003 el estado de Baja California Sur tuvo el mayor número de casos confirmados registrados en ese año. (DGAE, 2004)

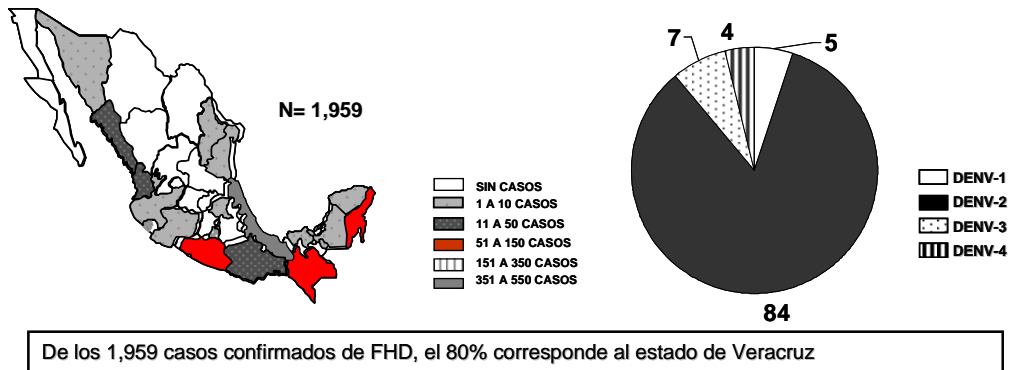
Figura 10. Distribución de casos de FHD por serotipo en México, 2003.



Fuente: Área de vectores, DGEA / SSA. 2007

En el 2004 el estado más afectado fue Veracruz con 4252 FD y 1570 FHD. Aunque a nivel nacional se encontró circulación de los cuatro serotipos, el 84.21% de los aislamientos correspondió a DEV-2 y la letalidad se mantuvo en 0.6%.

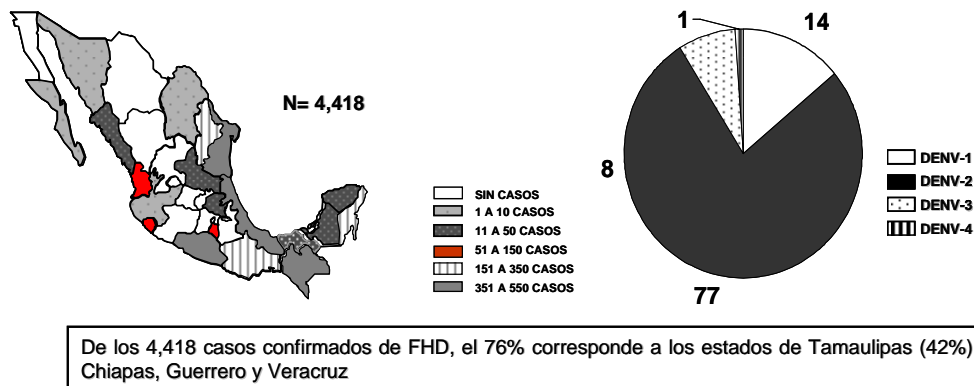
Figura 11. Distribución de casos de FHD por serotipo en México, 2004.



Fuente: Área de vectores, DGEA / SSA. 2007

A partir de 2005, la circulación simultánea de los cuatro serotipos del dengue condiciona mayor incidencia. No obstante el incremento en la incidencia, la letalidad por dengue en el periodo 2000-2006 ha mantenido < 1%. El mayor número de defunciones se presentó en 2005 con un total de 41 en todo el país.

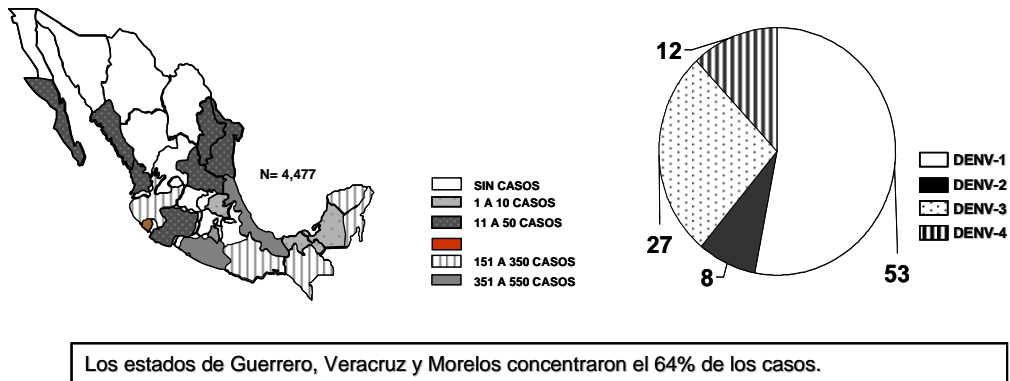
Figura 12. Distribución de casos de FHD por serotipo en México, 2005.



Fuente: Área de vectores, DGEA / SSA. 2007

En el 2006 se confirmaron 27,287 casos de Dengue, 22,810 por FD y 4,477 de FHD; con incremento de 23% de FD y 1% de FHD con respecto al 2005. Los estados más afectados de FD han sido: Veracruz (7,272), Guerrero (3,181), Oaxaca (2,260), Morelos (2,154), Quintana Roo (1,693), Jalisco (1,301) y Colima (1,038) que en conjunto concentran el 83% (18,899) de los casos. Para FHD los estados más afectados son: Guerrero (1,192), Veracruz (1,066), Morelos (630), Oaxaca (323), Quintana Roo (312) y Jalisco (184), que en conjunto concentran el 83% (3,707) de los casos.

Figura 13. Distribución de casos de FHD por serotipo en México, 2006.

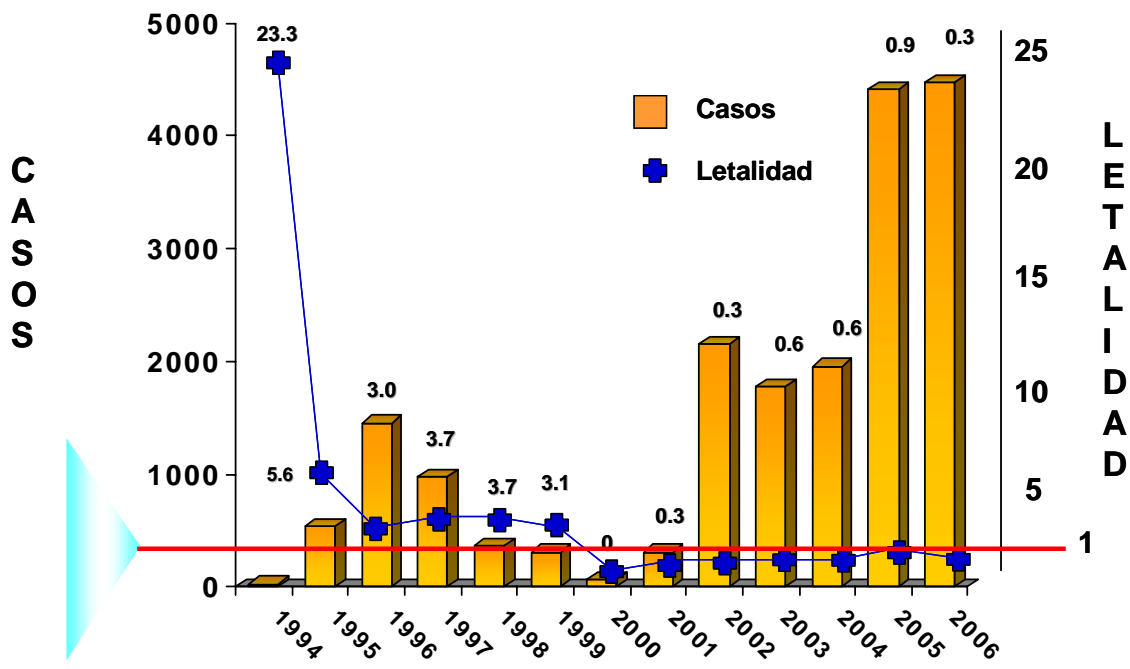


Fuente: Área de vectores, DGEA / SSA. 2007

La relevancia en la identificación de los casos de FHD señala el giro que ha tomado el espectro clínico de la enfermedad y obliga a considerar este evento como el inicio de la aparición de que casos severos se manifiesten en forma epidémica.

Cabe destacar que a pesar de que la tasa de letalidad ha disminuido con el paso de los años, los casos de FHD van en aumento.

Figura 14. Casos y defunciones por FHD.  
México, 1994 a 2006.



\* Por 100 casos

Fuente: SSA-DGE. Departamento de vigilancia epidemiológica de enfermedades transmitidas por vector.

## V. Planteamiento del problema

Desde 1978, año en que se reintrodujo el vector en México, hasta 1993 no se había presentado gran número de casos de FHD, y no fue sino hasta 1994 en que se presentó un incremento considerable en el número de casos con una tasa de letalidad de 23.3%; para 1997 los casos de esta forma clínica comienzan a tener un decremento gradual al igual que la letalidad que para 1999 fue de 3.1%. A partir del año 2000 con la implementación de un nuevo sistema de vigilancia que incluye definiciones operaciones más sensibles y una nueva visión en el manejo de pacientes con FHD, las tasas de letalidad se han mantenido por debajo de los estándares internacionales (<1%), a pesar de que el número de casos de FHD ha incrementado drásticamente, hasta constituir un serio problema de salud en varios estados del país.

Estudios serológicos<sup>26</sup> han demostrado que la combinación de serotipos de virus dengue circulantes y la hiperendemicidad resultan en un incremento en el número de casos de FHD/SCD. En consecuencia el incremento en las necesidades de atención médica, hospitalización, gastos para la aplicación del programa de control, así como gastos por pérdidas en la producción de la población, puede afectar negativamente a las economías de las regiones afectadas.

En México se han encontrado zonas con seroprevalencia de 70 por 100 hab.<sup>8</sup>, situación que aunada a la circulación simultánea de los cuatro serotipos en los últimos años, alertan sobre nuevos requerimientos en atención oportuna y manejo adecuado de los casos de FHD.

Mediante el análisis de la información recabada por el sistema de vigilancia epidemiológica, se identificó que de 1995 a 1999 el serotipo que circuló en mayor proporción en México fue el DENV-3, en estos años la letalidad fue alta. En comparación, durante los años 2000 al 2004 el serotipo predominante fue el DENV-2 y la tasa de letalidad se mantuvo entre 0.6 y 0.3%. De manera cualitativa, se ha observado que en las infecciones por DENV-3 se presentan con mayor frecuencia hemorragias y que los casos de FHD por DENV-2 presentan conteos plaquetarios bajos, incluso con plaquetopenia promedio de hasta 24 mil/mm<sup>3</sup> sin presencia de sangrados<sup>27</sup>. Para el 2006 el serotipo predominante fue DENV-1, con un alarmante incremento en el DENV-3 (de 8 en el 2005 a 27% en el 2006).

De acuerdo al comportamiento observado en años previos, para el 2007 se esperaba un incremento en la circulación del DENV-3 y con ello el posible incremento en el número de casos de FHD. Sin embargo, no se cuenta hasta el momento con un estudio que demuestre la asociación entre el cuadro clínico de FHD con el serotipo infectante.

El presente trabajo se realizó con la finalidad de responder a la siguiente pregunta de investigación:

¿Existe asociación entre el serotipo de DENV infectante y las manifestaciones clínicas de los casos de FHD?



## VI. Justificación

La epidemiología constituye un medio que, en la medida posible, procura conservar la salud de la población y realizar comparaciones entre los cambios ocurridos en determinado tiempo y lugar; siendo la búsqueda de factores de riesgo la piedra fundamental de su proceder <sup>28</sup>. Con base en el comportamiento de los serotipos del DENV observado en los últimos diez años se ha considerado estudiar si los serotipos específicos son factor de riesgo para desarrollar una forma más severa de la FHD e inclusive la muerte; resultando de gran trascendencia el problema motivo de este estudio, ya que la población mexicana es vulnerable ante la infección por DENV y al riesgo cada vez mayor de que la forma que se presente sea la FHD., por lo que la caracterización del cuadro clínico por FHD sería de gran utilidad para alertar al personal de salud que atiende a los pacientes sobre la severidad de las manifestaciones clínicas según el serotipo.

La vigilancia epidemiológica proporciona herramientas que permiten interpretar el comportamiento de la enfermedad y aplicar medidas de prevención y control<sup>22</sup>; en México esta responsabilidad recae en el Sistema Especial de Vigilancia Epidemiológica de Dengue Hemorrágico que se rige por la Norma Oficial Mexicana NOM-017-SSA2-2002, para la vigilancia epidemiológica, (información bajo responsabilidad de la Dirección General de Epidemiología DGE) y que tiene como componente indispensable al laboratorio (Instituto de Diagnóstico y Referencia Epidemiológicos InDRE) que no sólo confirma como positivo o negativo

un caso probable de dengue, sino que estudia la cepa viral con el objetivo de conocer la distribución de los serotipos circulantes en el país durante los distintos periodos (años o brotes). De esta forma es factible llevar a cabo este estudio pues se cuenta con la información necesaria y no implica ningún gasto extra para ninguna institución realizarlo.

## **VII. Objetivos**

### *7.1 Objetivo general*

- Determinar si existe asociación entre el serotipo de DENV infectante y las manifestaciones clínicas de FHD observadas en México de 1996 al 2006, a efecto de orientar la detección oportuna y el manejo adecuado de estos pacientes.

### *7.2 Objetivos específicos*

- Identificar los casos confirmados de FHD ocurridos en México de 1996 a 2006, que cuentan con serotipificación de DENV infectante (Aislamiento o PCR) para estimar su posible asociación.
- Describir el grupo de signos y síntomas de los casos confirmados de FHD por serotipo para caracterizar el cuadro clínico por serotipo.
- Estimar la asociación entre serotipo infectante y las manifestaciones clínicas observadas para identificar si algún serotipo implica mayor riesgo para fortalecer el manejo de estos pacientes.

## VIII. Hipótesis

Ho= No existe asociación entre el serotipo infectante y las manifestaciones clínicas de la FHD.

Ho= Existe asociación entre el serotipo infectante y las manifestaciones clínicas de la FHD.

## **IX. Metodología**

### *9.1 Tipo y diseño de estudio*

Se realizó un estudio retrospectivo por direccionalidad, es decir se estudió a partir de un efecto la causa; es retrolectivo pues la información se obtuvo en el pasado con fines ajenos a este estudio y es analítico pues se buscó asociación entre el cuadro clínico presentado en los casos confirmados de FHD y el serotipo aislado.

### *9.2 Definición de universo*

Universo: casos confirmados de FHD en México en el período de 1996 al 2006, incluidos en la base de datos del Sistema Especial de Vigilancia Epidemiológica de FHD de la Dirección General de Epidemiología (DGE) de la Secretaría de Salud que cuentan con serotipificación del DENV infectante.

### *9.3 Criterios de inclusión*

Se incluyeron en el estudio los casos de FHD que:

- Se encuentren registrados en las bases de datos de FHD del área de Vectores de la DGE, de México 1997 a 2006.
- Cumplen con criterios de caso confirmados de FHD de acuerdo a la definición operacional vigente (avalada por CONAVE en abril de 2007).
- Cuentan con serotipificación por el InDRE, mediante técnica de aislamiento o PCR.

- Cuentan con cuadro clínico descrito en el estudio epidemiológico de caso (Formato Único de Vectores, *Ver Anexo 3*).

#### *9.4 Criterios de exclusión*

Los casos de FHD que a pesar de estar registrados en las bases de FHD y ser confirmados por laboratorio no cuenten con:

- Criterios de caso confirmados de FHD de acuerdo a la definición operacional vigente.
- Serotipificación por el INDRE, mediante técnica de aislamiento o PCR.
- Cuadro clínico descrito en el estudio epidemiológico de caso (Formato Único de Vectores).

#### *9.5 Criterios de eliminación*

Una vez agrupados los signos y síntomas se eliminaron aquellos casos que:

- A pesar de que se conocía el serotipo no tenían la información suficiente par su caracterización clínica.

#### *9.6 Fuentes de información*

Este trabajo tuvo como fuente de información dos bases de datos:

1. La base de datos del Sistema Especial de Vigilancia Epidemiológica de FHD de la DGE del 1996 al 2006, que se sustenta en los estudios clínico-epidemiológicos de caso de enfermedades transmitidas por vector.

2. La base de datos del InDRE que incluye a los serotipos involucrados de las muestras de pacientes confirmados con FHD en el mismo período de tiempo.

### *9.7 Diseño muestral*

Es un estudio de base poblacional por lo que no se realizó muestreo.

### *9.8 Definición de variables*

1. Variable independiente: Serotipo de DENV (Proporcionado por el InDRE obtenido por asilamiento o por PCR).
2. Variable dependiente: Manifestaciones clínicas (Signos y síntomas de casos confirmados de FHD incluidos en la base de datos)

*Operacionalización de variables ( Ver Anexo 4)*

### *9.9 Tabulación*

Se construyó una base de datos única en Excel 2000 conteniendo todos los casos seleccionados y las variables de manifestaciones clínicas, resultados de laboratorio, serotipo aislado y técnica empleada para la serotipificación.

### 9.10 Análisis Estadístico

- Se agruparon los casos de acuerdo al serotipo identificado.
- Se calculó la frecuencia de los signos y síntomas por cada grupo.
- Se agruparon las manifestaciones clínicas en datos de hemorragias y fuga de líquidos y se calculó la proporción de casos con las manifestaciones mencionadas y serotipo involucrado.
- Se calcularon los valores máximos, mínimos, desviación estándar y promedio de los valores de plaquetopenia por serotipo y en las tres determinaciones hematológicas.
- Se determinó la asociación entre los distintos DENV y la presencia de datos de hemorragias y fuga de líquidos, así como por cada signo y síntomas de manera individual, mediante la estimación de la RM (Razón de momios).
- Se estimó la significancia estadística para dichas asociaciones mediante el cálculo de intervalos de confianza y Xi de Manthel Haenzel.

Para el análisis se utilizó el programa estadístico EPI INFO V6.04.



## **X. Consideraciones éticas** <sup>29</sup>

Este trabajo se considera ético y sin riesgo.

- a. La información ha sido obtenida de manera correcta y legal, pues es obtenida a partir de los estudios epidemiológicos de caso que por tratarse de asuntos de interés nacional no existe restricción para el acceso y análisis de los mismos.
  
- b. No involucra procedimientos de manipulación física a las personas involucradas como casos de FHD.

## **XI. Resultados**

Con el fin de seleccionar los casos confirmados a FHD que contaron con tipificación del DENV infectante, se revisaron 14,590 registros contenidos en las bases de Dengue del área de Vectores de la Dirección General de Epidemiología de 1996 a 2006, y 16,763 registros contenidos en las bases del InDRE correspondientes a los mismos años.

Del total de registros revisados, se seleccionaron 223 casos los cuales contaron con registro en ambas bases, y cumplieron con la definición operacional de caso confirmado de FHD vigente. Se usó como denominador, para cada serotipo sólo los casos de FHD que tenían registrada la información de sintomatología.

El 35% (n=78) de los casos seleccionados correspondió a 1997, el 22.4% (n=50) al 2005, el 19% (n=43). No se seleccionaron casos de los años 1998, 1999 y 2000 debido a que no cuentan con una descripción completa del cuadro clínico requerido.

Tabla 4. Casos incluidos en el estudio por año de ocurrencia.

<b>Año</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
1996	43	19.3
1997	78	35.0
2001	7	3.1
2002	6	2.7
2003	3	1.3
2004	25	11.2
2005	50	22.4
2006	11	4.9
<b>TOTAL</b>	<b>223</b>	

Fuente: DGEA/InDRE – SSA. 1996-2006.

La técnica empleada para la tipificación viral fue en 123 casos aislamiento viral y en 100 casos RT-PCR.

Respecto al serotipo identificado, en el 50.7% (n=113) de los casos se identificó el DENV-3, en el 35% (n=79) el DENV-2, en el 9% (n=20) el DENV-1 y en el 4.9% (n=11) el DENV-4.

Tabla 5. Casos de FHD incluidos en el estudio por serotipo.

SEROTIPOS	CASOS	%
DENV-1	20	9.0
DENV-2	79	35.4
DENV-3	113	50.7
DENV-4	11	4.9
TOTAL	223	100.0

Fuente: DGEA/InDRE – SSA. 1996-2006.

Respecto a la distribución por estado, el 52% (n=116) pertenecen a cinco entidades federativas: Colima, Chiapas, Campeche, Tamaulipas y Veracruz; el otro 48% (n=107) al resto de las entidades federativas (BCS, Hidalgo, Jalisco, Michoacán, San Luis Potosí, Puebla, Sinaloa, Guerrero, Quintana Roo, Nayarit, Yucatán, Coahuila, Oaxaca, Tabasco, Morelos y Nuevo León).

El 53% (n=118) fueron hombres y el 47% (n=105) mujeres. El DENV-2 se registró más en los hombres; el resto de los serotipos afectó casi por igual ambos sexos.

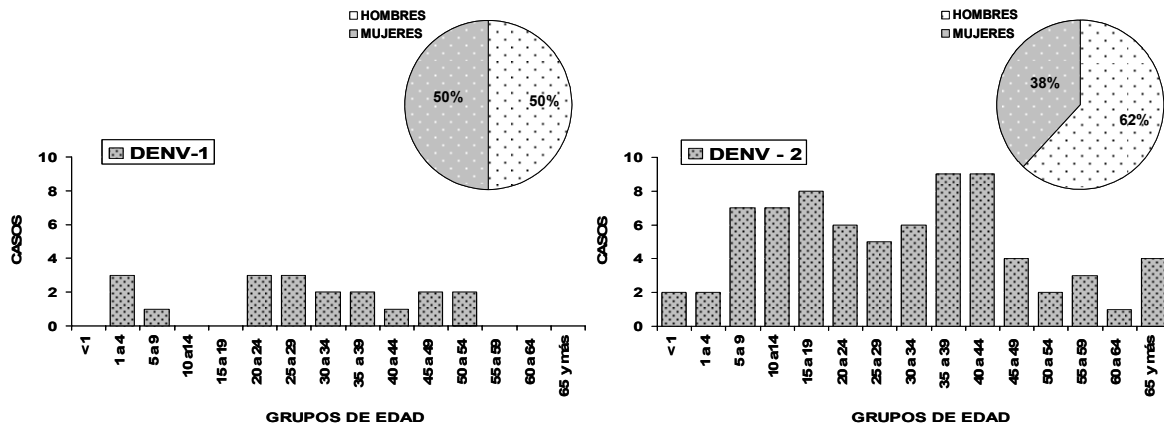
Tabla 6. Casos incluidos en el estudio por sexo y serotipo.

SEXO	SEROTIPO				Total
	DENV-1	DENV-2	DENV-3	DENV-4	
1	10	49	54	5	118
2	10	30	59	6	105
Total	20	79	113	11	223

Fuente: Bases de FHD Área de vectores/DGAE/SSA 1996-2006.

La distribución por grupo de edad de los serotipos infectantes en los casos seleccionados para este estudio fue del 32% en el grupo 20 a 29 años para el DENV-1, el DENV-2 se identificó con mayor frecuencia en el grupo de edad de 35 a 44 años con el 24%.

Figura 15. Casos incluidos en el estudio por edad y sexo (DENV-1 y DENV-2)

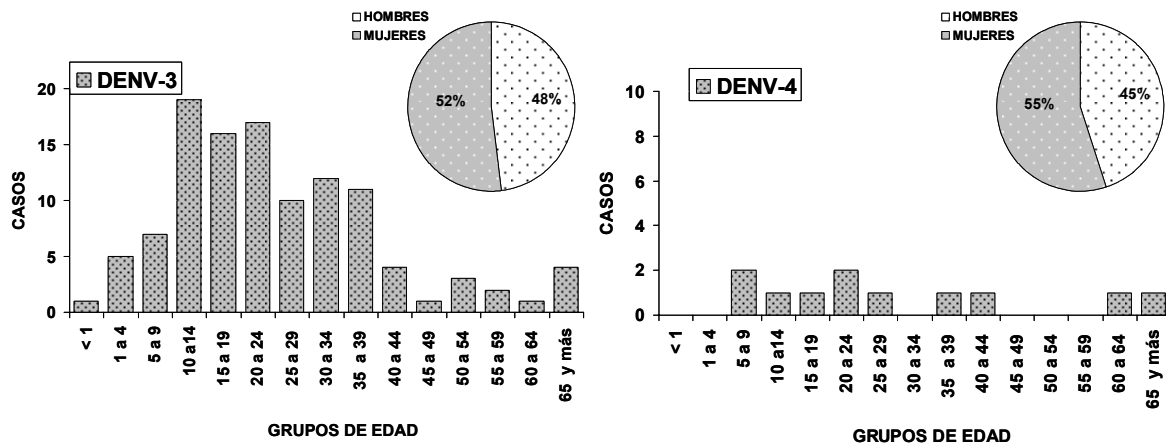


Fuente: Bases de FHD Área de vectores/DGAE/SSA 1996-2006.

El grupo de edad más frecuente en el que se identificó el DENV-3 fue en el de 10 a 14 años con el 17%, seguido por el grupo de 20 a 24 años con el 15%; por

último el DENV-4 afectó por igual a los grupos de 5 a 9 años y 20 a 24 años con el 18% a cada uno del total de los casos de FHD con serotipo identificado.

Figura 16. Casos incluidos en el estudio por edad y sexo (DENV-3 y DENV-4)



Fuente: Bases de FHD Área de vectores/DGAE/SSA 1996-2006.

En el total de casos seleccionados los datos clínicos más frecuentes fueron los que caracterizan el cuadro de FD.

Otras manifestaciones fueron dolor abdominal que se presentó en el 58% de los casos (n=129) y vómito en el 44% (n=98).

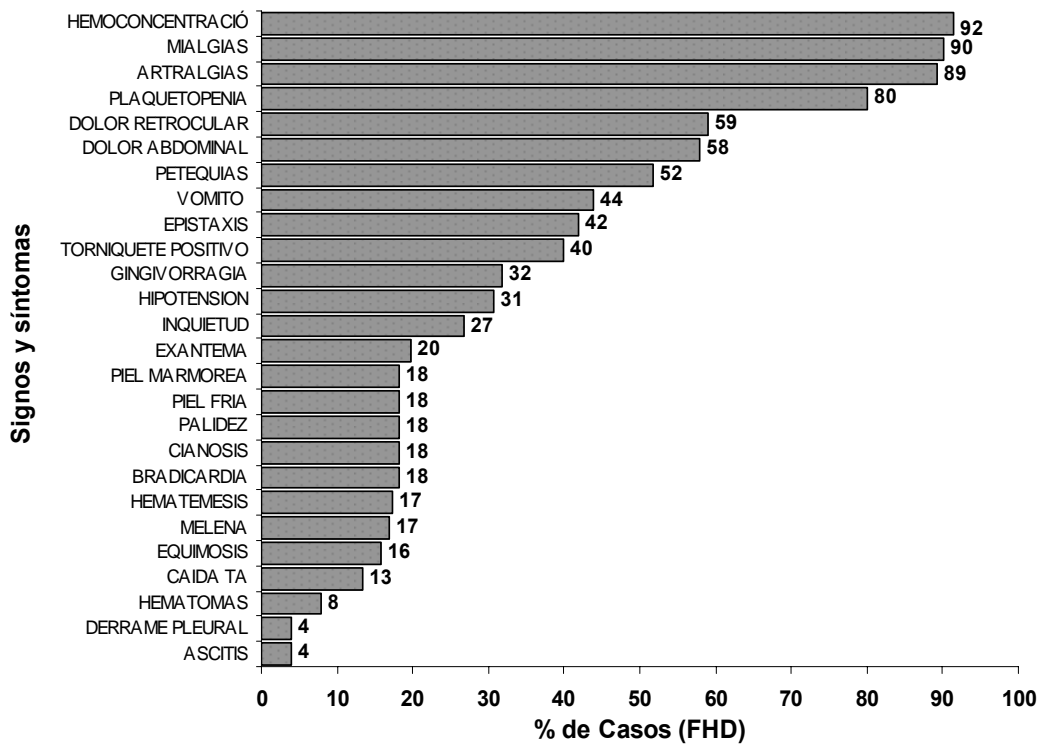
Respecto a la presencia de signos de alarma el 31% (n=69) hipotensión, el 27% (n=60) inquietud y el 18% (n=40) piel fría.

El 80% (n=178) de los casos se presentó plaquetopenia.

El 36.3% (n=81) de los casos presentó algún tipo de sangrado. El sitio en donde se presentó sangrado con mayor frecuencia fue el sangrado nasal, seguido de encías, tubo digestivo alto y tubo digestivo bajo.

Todos los casos presentaron datos de fuga de plasma, en el 92% (n=205) de los casos este dato fue evidenciado mediante criterios de laboratorio (relación Hto/Hb o tendencia del Hto).

Figura 17. Frecuencia de signos y síntomas de FHD.

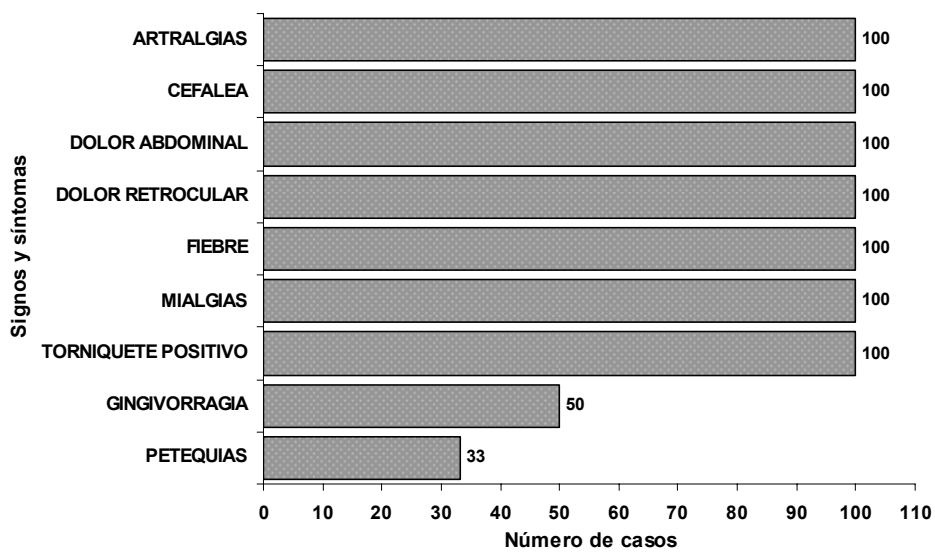


Fuente: Bases de FHD Área de vectores/DGAE/SSA 1996-2006.

### Descripción por serotipo.

Se incluyeron 20 casos con identificación de DENV-1, de estos, el 100% presentó torniquete positivo y el 50% presentó gingivorragia como única manifestación de sangrado.

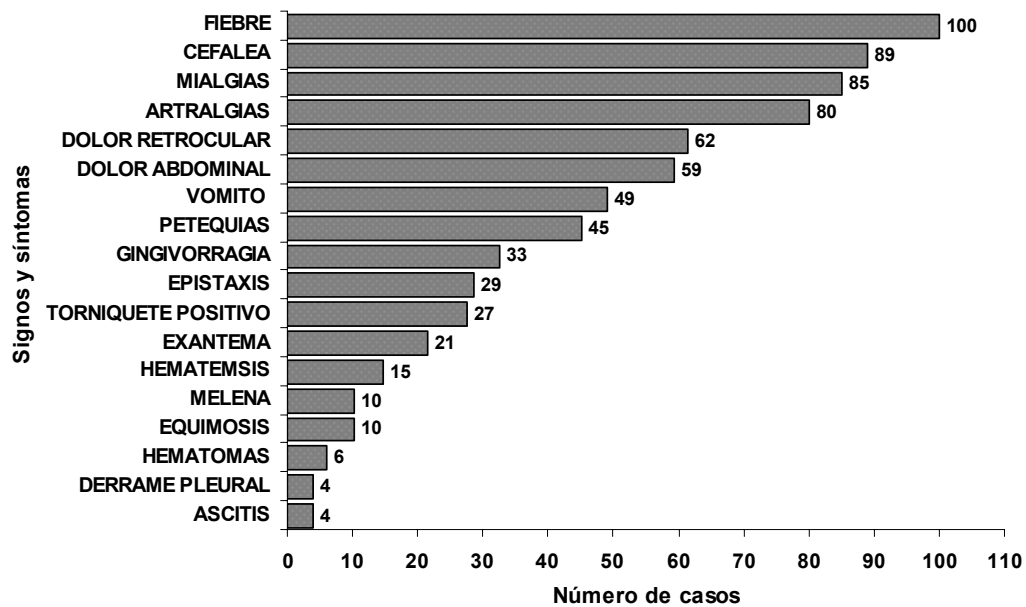
Figura 18. Manifestaciones clínicas de FHD en los casos estudiados con infección por DENV-1.



Fuente: Bases de FHD Área de vectores/DGAE/SSA 1996-2006.

En el grupo de pacientes con identificación de DENV-2 infectante, se incluyeron 79 casos. Además de las manifestaciones clínicas generales (fiebre, cefalea, mialgias, artralgias y dolor retrocular), los signos y síntomas de FHD más frecuentes fueron dolor abdominal en el 59%, petequias en el 45% de los casos, gingivorragia en el 33%, epistaxis en el 27% y torniquete positivo en el 27%.

Figura 19. Manifestaciones clínicas de FHD en los casos estudiados con infección por DENV-2.

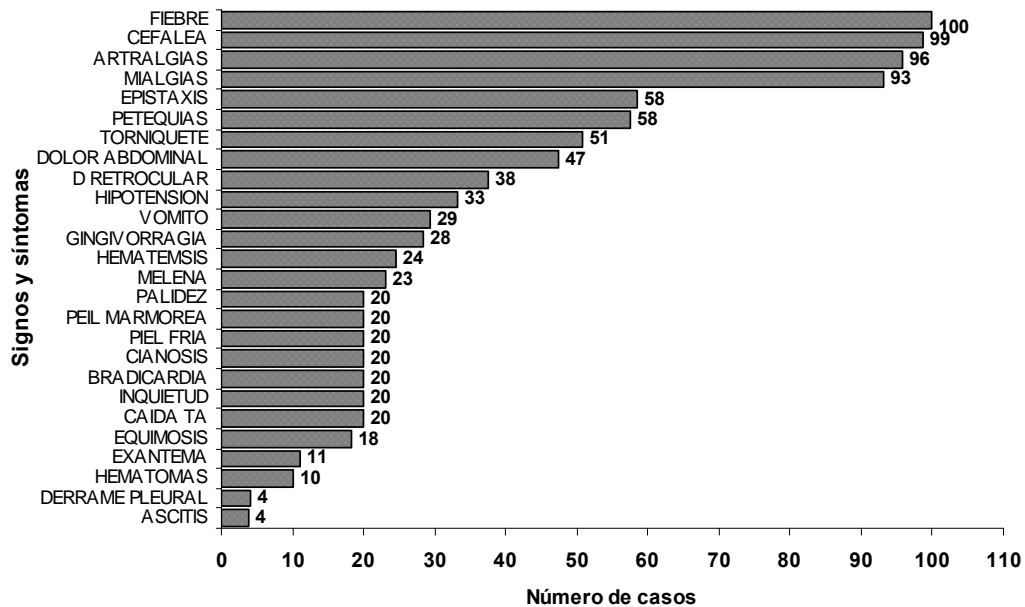


Fuente: Bases de FHD Área de vectores/DGAE/SSA 1996-2006.



En el grupo de pacientes con infección por DEN-3 se incluyeron 113 casos. En general fue el grupo que presentó mayor número de datos clínicos, así como mayor proporción de casos con sangrado: epistaxis en el 58% de los casos, gingivorragia en el 28%, hematemesis en el 24% y melena en el 23% de los casos.

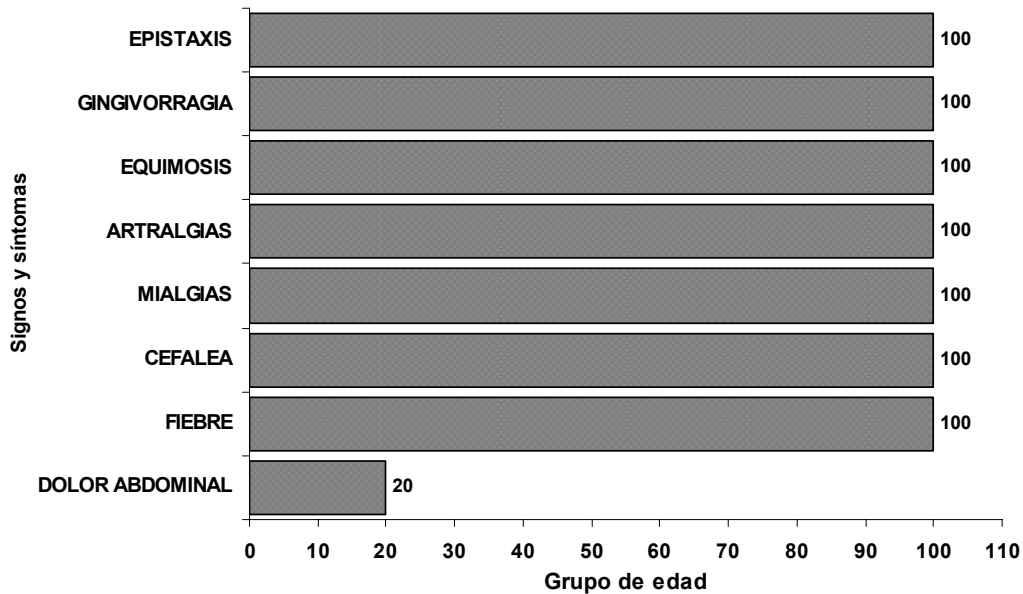
Figura 20. Manifestaciones clínicas de FHD en los casos estudiados con infección por DENV-3.



Fuente: Bases de FHD Área de vectores/DGAE/SSA 1996-2006.

En el grupo con DENV-4 identificado se incluyeron 11 casos. Todos presentaron epistaxis y gingivorragia como manifestaciones de sangrado.

Figura 21. Manifestaciones clínicas de FHD en los casos estudiados con infección por DENV-4.



Fuente: Bases de FHD Área de vectores/DGAE/SSA 1996-2006.

Al observar las manifestaciones clínicas se clasificaron en dos grupos: el primero con los casos de FHD que presentaron hemorragias a cualquier nivel (81 casos) y el segundo con los que no presentaron hemorragias (142 casos).

La frecuencia de las hemorragias fue distinta según el serotipo identificado. El serotipo con el que se observó hemorragias con mayor frecuencia fue el DENV-3, seguido del DENV2.

Tabla 7. Porcentajes de hemorragias a cualquier nivel según serotipo.

Casos con hemorragias	Serotipo			
	DENV-1	DENV-2	DENV-3	DENV-4
%	1	35	62	2

Fuente: Bases de FHD Área de vectores/DGAE/SSA 1996-2006.

Los valores de las plaquetas en los casos de FHD, tuvieron un comportamiento distinto según los diferentes serotipos de DENV infectante.

En tres determinaciones de plaquetas, los pacientes infectados con DENV-2, presentaron conteos promedio más bajos que los pacientes infectados por otros serotipos.

Tabla 8. Valores promedio de plaquetas por determinación según serotipo.

Determinaciones (plaquetas por mm <sup>3</sup> )	Promedio			
	DENV-1	DENV-2	DENV-3	DENV-4
1a	215.4	74.5	82.5	115.0
2a	60.1	59	80.1	90.5
3a	90.0	56	84.8	87.5

Fuente: Bases de FHD Área de vectores/DGAE/SSA 1996-2006.

Los valores mínimos de plaquetopenia fueron registrados en pacientes infectados con DENV-2 con 4 mil plaquetas por mm<sup>3</sup>, seguidos por DENV-3.

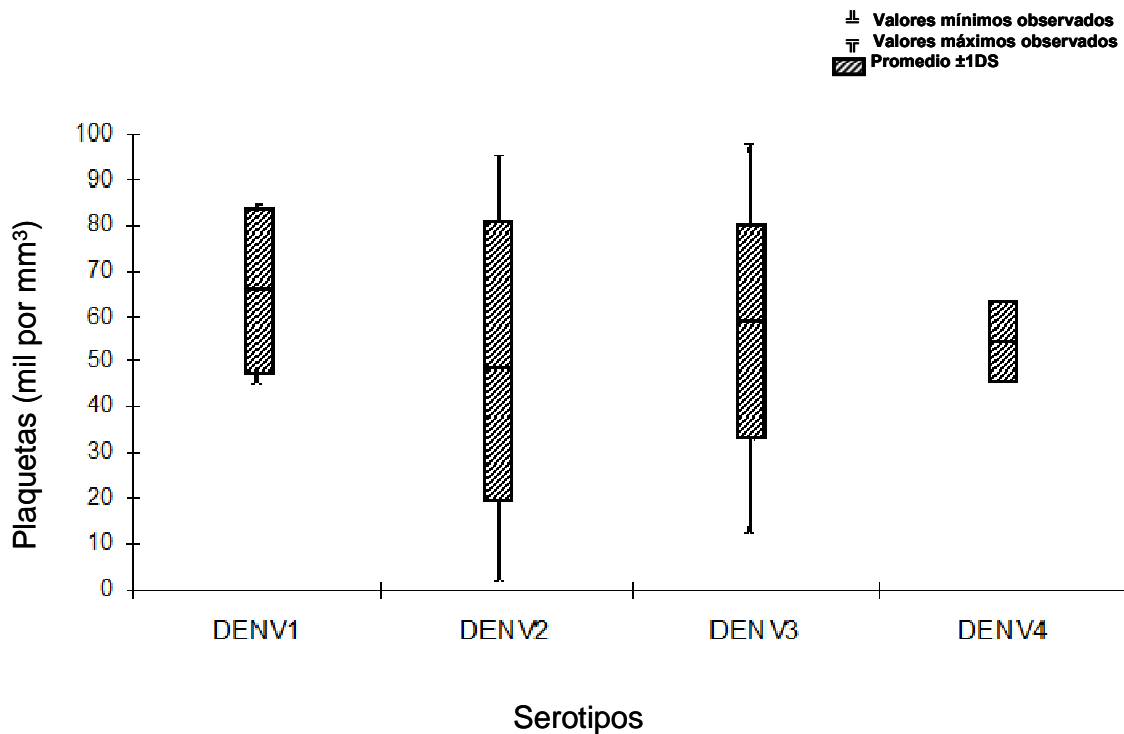
Tabla 9. Valores promedio, máximo y mínimo de plaquetopenia observados

Serotipo	Promedio	Desviación Estándar	Valores	
			Máximo	Mínimo
DENV1	65.8	18.67	83	45
DENV2	49.7	30.3	97	4
DENV3	55.7	23.1	98	9
DENV4	55.5	6.35	61	50

Fuente: DGEA/InDRE – SSA. 1996-2006.

El 68.2% ( $\pm 1$  D.E.) de los casos infectados por DENV-2 presentaron plaquetopenia con cifras que van de 19 mil a 80 mil plaquetas por  $\text{mm}^3$ ; el 68.2% ( $\pm 1$  D.E.) de los casos infectados por DENV-3 presentaron plaquetopenia con cifras que van de 33 mil a 79 mil plaquetas por  $\text{mm}^3$ ; para los casos de FHD por DENV-1 y DENV-4 fue de 47 mil a 84 mil, y de 49 mil a 62 mil plaquetas por  $\text{mm}^3$ .

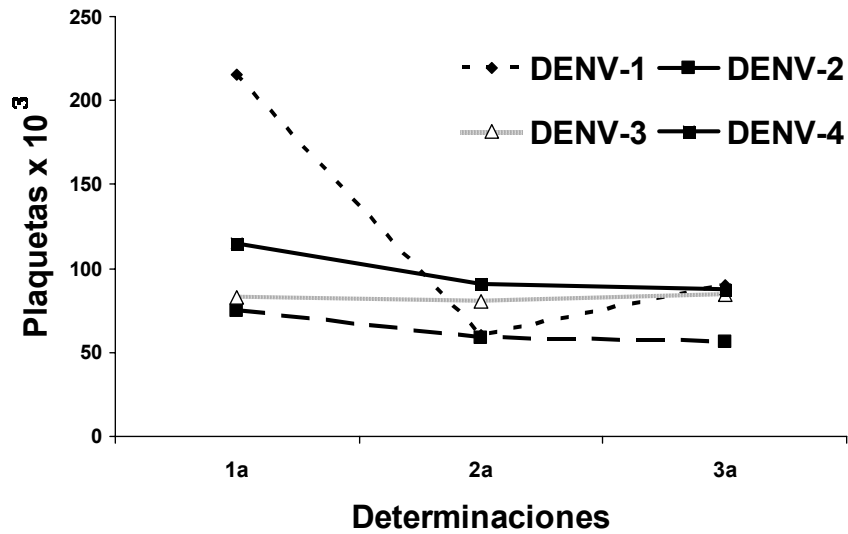
Figura 22. Valores de plaquetopenia por serotipo.



Fuente: Bases de FHD Área de vectores/DGAE/SSA 1996-2006.

Se realizó la comparación entre la plaquetopenia presentada en las tres determinaciones por los casos de FHD según el serotipo infectante, y se observó que el DENV-2 presentó plaquetopenias más bajas que los otros tres serotipos.

Figura 23. Valores promedio de plaquetas por determinación, por serotipo.



Fuente: DGEA/InDRE – SSA. 1996-2006.

### Análisis Comparativo

Para estimar la posible asociación entre las manifestaciones clínicas y el serotipo infectante, se calculó razón de momios.

Se estimó la asociación entre la presencia de sangrados y el serotipo infectante.

Tabla 10. RM entre Hemorragias a cualquier nivel y serotipos.

SEROTIPO	RM	IC 95%		p
		INFERIOR	SUPERIOR	
<b>HEMORRAGIAS</b>				
DENV-1	0.08	0.01	0.62	0.0023*
DENV-2	0.94	0.53	1.67	0.83990
DENV-3	2.02	1.16	3.53	0.01280
DENV-4	0.37	0.08	1.78	0.3352*

\*Coeficiente exacto de Fisher (para tablas de contingencia con valor menor de 5)

Fuente: Bases de FHD Área de vectores/DGAE/SSA 1996-2006.

Cuando se tuvo infección por DENV-3, existió dos veces más el riesgo de presentar sangrado a cualquier nivel (RM de 2.02), esta asociación no es debida al azar ( $p < 0.05$ ). Con un 95% de seguridad podemos decir que el riesgo de desarrollar sangrados a cualquier nivel posterior a la infección por DENV-3, se incrementa entre 1.16 – 3.53 veces más que con infección por cualquier otro serotipo.

Se estimó la asociación entre los diferentes serotipos de DENV y los sitios de hemorragias.

Tabla 11. RM entre hemorragias individuales y serotipos.

SEROTIPO	RM	IC 95%		p
		INFERIOR	SUPERIOR	
<b>GINGIVORRAGIA</b>				
DENV-1	2.17	0.13	35.73	0-5376*
DENV-2	1.07	0.48	2.37	0.8754
DENV-3	0.71	0.32	1.57	0.3942
DENV-4	0.94	0.87	1.02	0.0995*
<b>EPISTAXIS</b>				
DENV-1	0.00	0.00	22.04	1.0000*
DENV-2	0.25	0.11	0.59	0.001
DENV-3	3.47	1.50	8.00	0.0031
DENV-4	INDEFINIDOS			0.1950
<b>HEMATEMESIS</b>				
DENV-1	0.00	0.00	0.01	0.0000*
DENV-2	0.38	0.12	1.17	0.8498
DENV-3	2.81	0.90	8.76	0.0688
DENV-4	INDEFINIDOS			
<b>MELENA</b>				
DENV-1	0.00	0.00	88.93	1.0000*
DENV-2	0.39	0.13	1.17	0.0863
DENV-3	2.72	0.89	8.28	0.0718
DENV-4	1.00	0.46	2.17	1.0000

\*Coeficiente exacto de Fisher (para tablas de contingencia con valor menor de 5)

Fuente: Bases de FHD Área de vectores/DGAE/SSA 1996-2006.

La infección por el DENV-3 se asocia a la epistaxis en los casos de FHD con una RM de 3.47, con un IC al 95% de [1.50 – 8.00] con una  $p < 0.05$ .

Se observó que cuando se tiene infección por DENV-3 se tuvo un riesgo de 3.47 veces para desarrollar epistaxis.

También se estimó la asociación entre los serotipos y los datos clínicos de fuga de líquidos como son petequias, equimosis, hematomas, prueba del torniquete positiva, ascitis y derrame pleural.

Tabla 12. RM entre datos de escape de líquidos y serotipos.

SEROTIPO	RM	IC 95%		p
		INFERIOR	SUPERIOR	
<b>PETEQUIAS</b>				
DENV-1	0.46	0.04	5.20	0.6094*
DENV-2	0.63	0.31	1.31	0.2176
DENV-3	1.67	0.82	3.51	0.154
DENV-4				1.0000
<b>EQUIMOSIS</b>				
DENV-1	0.00	0.00	23.36	1.0000*
DENV-2	0.45	0.15	1.37	0.1518
DENV-3	1.46	0.05	4.17	0.4799
DENV-4		INDEFINIDOS		0.0235*
<b>HEMATOMAS</b>				
DENV-1	0.00	0.00	57.19	1.0000*
DENV-2	0.59	0.13	2.60	0.7152*
DENV-3	1.86	0.42	8.22	0.4792*
DENV-4	1.00	0.32	3.08	1.0000
<b>TORNIQUETE</b>				
DENV-1	1.52	0.09	24.94	1.0000*
DENV-2	0.39	0.18	0.85	0.0170
DENV-3	2.75	1.27	5.96	0.0095
DENV-4	0.00	0.00	6.24	0.5165*
<b>ASCITIS</b>				
DENV-1	0.00	0.00	146.79	1.0000*
DENV-2	1.06	0.14	7.85	1.0000*
DENV-3	1.02	0.14	7.53	1.0000*
DENV-4		INDEFINIDOS		
<b>DERRAME PLEURAL</b>				
DENV-1	0.00	0.00	137.83	1.0000*
DENV-2	0.00	0.00	21.39	1.0000*
DENV-3	1.02	0.14	7.56	1.0000*
DENV-4	1.00	0.20	4.93	1.0000*

\*Coeficiente exacto de Fisher (para tablas de contingencia con valor menor de 5)

Fuente: Bases de FHD Área de vectores/DGAE/SSA 1996-2006.

La prueba de torniquete positiva resultó estar asociada a la infección por el DENV-3, con una RM de 2.75 con IC al 95% [1.27 – 5.96] con una  $p < 0.05$ .



## **XII. Discusión**

En los últimos años el dengue hemorrágico se ha presentado como un problema de salud pública en México. Del año 2004 al 2005, los casos de FHD se duplicaron y este incremento se ha mantenido hasta la fecha.

Gracias a la vigilancia virológica en nuestro país, se han podido establecer patrones de distribución cíclica de los cuatro serotipos: un período de 3 años con predominio en la circulación de DENV-3 fue seguido de un año con la circulación simultánea de los cuatro serotipos; posteriormente predominó la circulación del DENV-2, seguido también por un año con la circulación simultánea de los 4 serotipos (2006), con un ligero repunte en la circulación del DENV-3, y para el presente año se espera un mayor aumento en la proporción de este serotipo.

La importancia de describir el cuadro clínico desencadenado ante la infección por cada serotipo, radica en la previsión de la ocurrencia de casos graves y brotes explosivos ante el potencial de virulencia y el potencial epidémico de cada serotipo. Clínicamente, se ha descrito que la prueba de torniquete positiva precede a las hemorragias <sup>2</sup>; éstas condicionan ya un riesgo para el paciente, y aunque por sí mismas no significan el desarrollo de la FHD si alertan a la búsqueda de datos de fuga de líquidos que, desde el punto de vista fisiológico, son los datos más graves del FHD pues conducen a la hipovolemia y al choque. La observación de los casos hemorrágicos por DENV-3 y DENV-2 en México, ha sugerido un patrón clínico un poco más complicado, aunque no existen estudios concluyentes.

Al realizar la descripción del cuadro clínico desencadenado por cada serotipo se identificó que en la infección por DENV-2 los conteos plaquetarios son más bajos que los observados ante la infección por otros serotipos.

La presentación clínica ante la infección por DENV-1 y DENV-4 se manifestó con menos hemorragias en comparación con los casos con infección por DENV-3 y DENV-2.

La infección por DENV-3 presentó un cuadro clínico caracterizado por hemorragias, con la presencia de signos de alarma que sugieren la inminencia de choque (hipotensión 20%, inquietud 20% y piel fría 20%). Además, se identificó que existe asociación con la infección por este serotipo y la presencia de torniquete positivo, signo que precede al sangrado; consecuentemente también se encontró asociación con la presencia de sangrados, específicamente epistaxis.

Las observaciones descritas demuestran que la infección por DENV-3 desencadena un curso clínico más complicado y por lo tanto de mayor riesgo para los pacientes. Esta asociación encuentra su correspondencia con la vigilancia virológica, que demostró que las tasas de letalidad más elevadas ocurrieron durante la circulación de este serotipo.

Si bien es cierto que las pautas para el manejo clínico de los pacientes con FHD han mejorado en los últimos seis años, no es si no hasta el 2006 en que se tiene un viraje en la distribución de los serotipos y por lo tanto es esperado que en respuesta, los cuadros clínicos observados muestren un comportamiento diferente.

El clínico, acostumbrado a la circulación del DENV-2 que presenta una forma más benigna de la enfermedad, con menos sangrados a pesar de los bajos conteos plaquetarios, debe considerar el viraje en la presentación clínica acorde al predominio de los serotipos circulantes, si no se quiere perder el terreno ganado en la reducción de la letalidad por este padecimiento. No se puede ignorar la evidencia de un comportamiento con más complicaciones per se.

### **XIII. Conclusiones**

- Al observar la ocurrencia de la sintomatología en pacientes con FHD por serotipo infectante, es evidente que con la infección por DENV-3 se presentan con mayor frecuencia signos de alarma, que hacen inminente el cuadro de choque (caracterizado por hemorragias (44%), caída de la tensión arterial (20%), inquietud (20%), piel fría (20%).
- La infección por DENV-3 mostró asociación estadísticamente significativa ( $p < 0.05$ ) con la prueba de torniquete positiva que precede al sangrado con una RM de 2.02 y un IC al 95% [1.16 – 3.53], así como a las hemorragias masivas con una RM de 2.75 y un IC al 94% de [1.27 – 5.96], asociación que no es evidente ante la infección por otro serotipo.
- En el seguimiento hematológico con tres determinaciones de conteo plaquetario, se observó que en la infección por DENV-2, los niveles de plaquetas promedio son más bajos que en la infección con cualquier otro serotipo: primera 74,500 plaquetas por  $\text{mm}^3$ , segunda 59,000 plaquetas por  $\text{mm}^3$  y tercera 56,000 plaquetas por  $\text{mm}^3$ .
- Ante la circulación de los diversos serotipos es necesario considerar todos los signos y síntomas, e identificar los más representativos de cada serotipo que puedan orientar el manejo y pronóstico de los casos.
- Debido a que la información obtenida en este estudio epidemiológico es limitada, es necesario realizar un análisis de la información clínica que permita la caracterización más detallada del cuadro clínico por serotipo

infectante; y así establecer las pautas para la valoración y el manejo específico de los pacientes con FHD.

#### XIV. Referencias bibliográficas

1. SSA, 1997 Manual para la vigilancia, diagnóstico, prevención y control del dengue. SSA 2007 p 8-69.
2. Seijo-Alfredo. El dengue como problema de salud pública. Arch. argent. pediatr 2001; Vol 99, no.6, p 510-521.
3. Martínez-Torres E. Dengue y dengue hemorrágico. Cuba: Laboratorio Elea, 1998. 267 p
4. Dengue y Dengue Hemorrágico. Guía práctica para su diagnóstico, manejo y tratamiento. México, SSA 2003. 46 p.
5. Ibáñez-Bernal S, Gómez-Dantes H. Los vectores del dengue en México. Salud Pública de México 1995, Volumen 37, No. SUPL. PP.S53-S63.
6. Loron M.A., O-Pino, Cropp C.B., Farfa J.A., Beaty B.J. Common occurrence of concurrent infections by multiple dengue virus serotypes. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 61(5), 1999, pp. 725–730
7. Ponce G., Flores A., Badii M., Fernández I., Rodríguez M. Bionomía de *Aedes albopictus*. Depto. Entomología Médica, Facultad de Ciencias Biológicas, Universidad Autónoma de Nuevo León. Revista Salud Pública y Nutrición Vol 5 no. 2 Abril-Junio 2004.
8. Montesano-Castellanos R, Ruíz-Matus C. Vigilancia epidemiológica del dengue en México. Salud Pública Mex 1995; 37 supl:64-76
9. Guzmán-María, Kouri-Gustavo, Pelegrino-José. Enfermedades virales emergentes. Rev. Cubana Med. Trop., 2001, 53 (1):5-15

10. OPS. Dengue y dengue hemorrágico en la s Amércas. Guías para su prevención y control. <http://www.paho.org/spanish/hcp/hct/vbd/arias-dengue.htm>
11. Morella Rodríguez-Ortega, Ph.D, Mg.S Miguel Marzal. Dengue: Una revisión. Curso Latinoamericano de Enfermedades Infecciosas. Instituto de Biomedicina, UCV, Caracas, Venezuela. 25 de octubre-12 de noviembre de 2004.
12. Brizuela-García A. Respuesta inmune de linfocitos B inducida por el virus dengue tipo 2 en ratones BALB/c. (Tesis par obtener el grado de M. en C.). México, Instituto Politécnico Nacional, 2006, 60 p.
13. Halstead-Scott. The XXth Century Dengue Pandemic: Need for Surveillance and research. Rapp Trimestral Statistics Sanit. Mond., 45:1992.
14. Sánchez-Díaz R. Clasificación clínica del dengue hemorrágico: Evaluación basada en dos definiciones operacionales, 2000-2004 (Tesis para obtener el diploma de especialista). México, UNAM, 2005, 90 p.
15. Heymann D. El control de las enfermedades transmisibles. Decimoctava edición Washington D.C. 2005 OPS. P 105-112.
16. Martínez-Torres E. La prevención de la mortalidad por dengue: un espacio y un reto para la atención primaria de salud. Rev Panam Salud Publica v.20 n.1 Washington jul. 2006.
17. SSA, 2003 Norma Oficial Mexicana NOM-032-SSA2-1994, para la vigilancia epidemiológica, prevención y control de enfermedades transmitidas por vector.

18. Aguilar A., Avin N., Pérez E. Vacunas contra el virus dengue: desarrollo histórico. Ciudad de la Habana, Cuba. Vaccin Monitor 27 Año 12 No. 2 Abril-Junio 2003.
19. SSA, 1999 Norma Oficial Mexicana NOM-017-SSA2-1994, para la vigilancia epidemiológica.
20. CENAVE <http://www.cenave.gob.mx/DENGUE/default.asp?id=30>
21. SSA, 2001 Manual del SINAVE.
22. Informe semanal, semana epidemiológica 30. Área de vectores, Dirección General de epidemiología, SSA. México 2007
23. Guzmán MG, García G, Kourí G. El dengue y el dengue hemorrágico: prioridades de investigación. Rev Panam Salud Publica. 2006;19(3):204-215.
24. <http://www.paho.org/common/Display.asp?Lang=S&RecID=4117>
25. CDC. Dengue fever. Division of Vector-Borne Infectious Diseases. (On line) 2003            Noviembre.            Disponible            en            URL: <http://www.cdc.gov/ncidod/dvbid/dengue/index.htm>
26. Mastorino-Rosa, Rosas-Angel, Gutiérrez-Victoria, Anaya-Elizabeth, Cobos-Miguel, García-María. Manifestaciones clínicas y distribución geográfica de los serotipos del dengue en el Perú, 2001. Rev Perú Med Exp Salud Pública 2002; 19 (4).
27. Protocolo de investigación del IMSS, de la Coordinación de Programas Integrados de Salud, Departamento de Epidemiología: Comportamiento



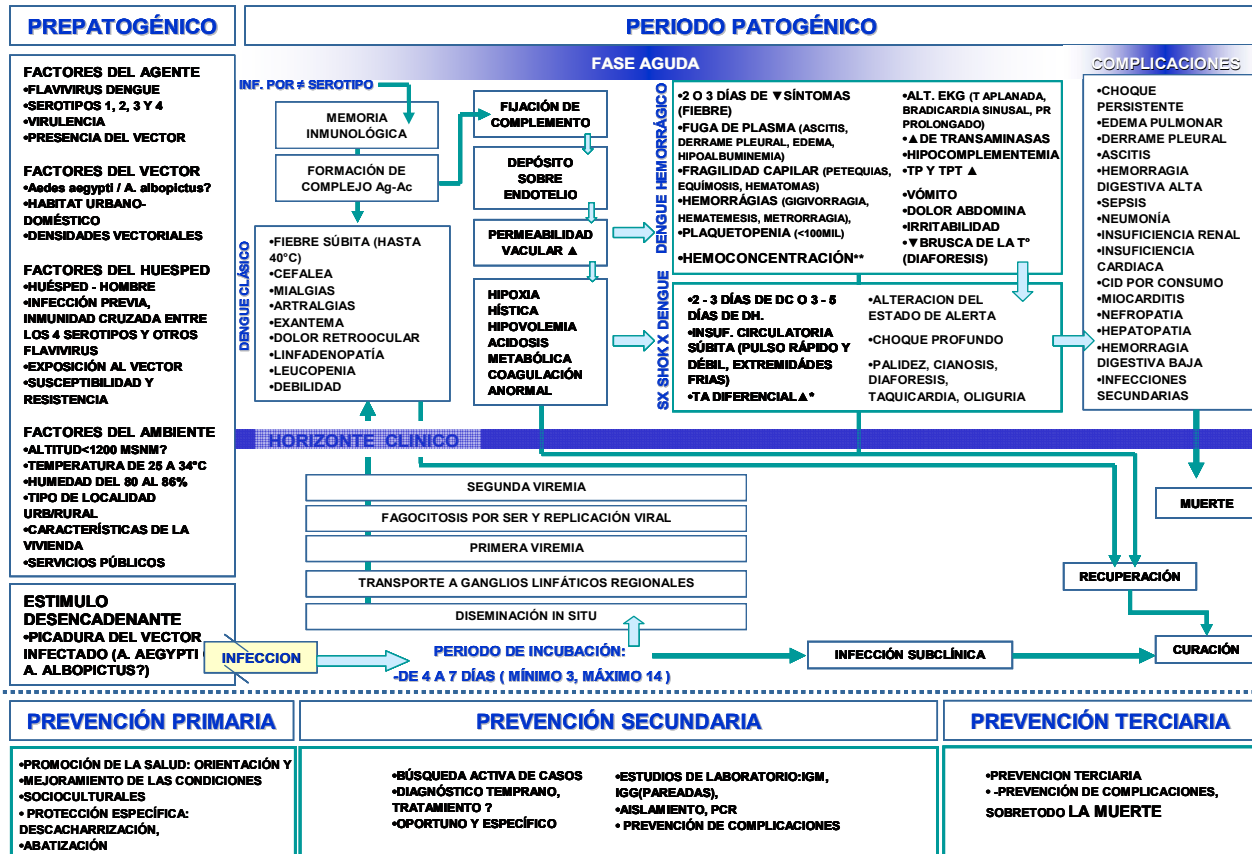
clínico de los casos de Dengue notificados por la delegación Veracruz Norte, del Instituto Mexicano del Seguro Social durante 2004 .

28. Dever-Alan. Epidemiología y administración de servicios de salud. OPS 1991. Capítulo 3 y 5.
29. Declaración de Helsinki: Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos adoptada por la 18ª Asamblea Médica Mundial, Helsinki, Finlandia, Junio 1964:  
[http://www.fisterra.com/mbe/investiga/declaracion\\_helsinki.htm](http://www.fisterra.com/mbe/investiga/declaracion_helsinki.htm)
30. Salceda-Castañeda I. Descripción del manejo médico que recibieron los casos probables de dengue hemorrágico que fallecieron en México durante el período 2003 a 2004. (Tesis para obtener el diploma de especialista). México, UNAM, 2005, 81 p.
31. Hernández-Sampieri R., Fernández-Collado C., Baptista-Lucio P. Metodología de la investigación. México: Editorial McGraw Hill, 2000. Capítulo 2 y 3.
32. Darío-Pimentel R. Tesis. Guía para su elaboración y redacción. República dominicana: Mediabyte,s.a.; 2001. 346p.
33. Ruiz-Morales A., Morillo-Zárate L. Epidemiología clínica. Investigación clínica aplicada. Bogotá: Editorial Médica Internacional; 2004. 575 p.
34. Gómez H, Ibáñez-Bernal S. Enfermedades tropicales en México. InDRE. Agosto 1994. Capítulo 2: Enfermedades virales. P 85-96

## ANEXOS

## Anexo 1. Historia natural de la enfermedad.

### HISTORIA NATURAL DE LA ENFERMEDAD DE DENGUE



## Anexo 2. Clasificación de casos de FHD y manejo.

Clasificación de casos de fiebre hemorrágica del Dengue y conducta práctica para tratamiento.		
Grupo A Con fiebre y manifestaciones generales	Grupo B Con petequias u otro sangrado	Grupo C Con signos de alarma
Caso Febril: Puede tratarse de paciente con Dengue grado I FHD	Caso con petequias: puede tratarse de paciente con Dengue grado II FHD	Caso con signos de alarma: puede tratarse de paciente con Dengue grado III FHD/SHCD
Identificación: Diagnóstico epidemiológico, aumento de casos en la comunidad, presencia del vector, casos de Dengue en la familia, escuela o centro de trabajo	Identificación: Caso febril con petequias u otro sangrado espontáneo, gingivorragia, epistaxis, metrorragia, vómitos con estrías sanguinolentas, melena, etc.	Identificación: signos de alarma. Dolor abdominal intenso y sostenido, vómitos persistentes y frecuentes, descenso brusco de la temperatura irritabilidad, somnolencia, derrame seroso, frialdad de la piel o piel congestiva.
Diagnóstico clínico: Fiebre por Dengue en adultos y niños, fiebre, mialgias artralgiás, exantema, congestión facial, vómitos, dolor abdominal, manifestaciones respiratorias mínimas, síndrome viral inespecífico en niños.	Diagnóstico clínico: caso febril positivo a la prueba del torniquete	Diagnóstico clínico: No tienen que estar presentes todos los signos de alarma. Uno o más signos es suficiente. Generalmente aparecen en pacientes que ya tienen petequias o sangrados, ascitis o hidrotórax, pero puede faltar.
Laboratorio: Biometría hemática completa, obtención de muestra para aislamiento viral o serología,	Laboratorio: Hematocrito, hemoglobulina, recuento plaquetario	Laboratorio: Hematócrito, vigilar elevación progresiva (>20) y hemoglobina. Si HTO/HB>3.2= probable hemoconcentración Si HTO/HB>3.5= hemoconcentración. Recuento plaquetario, vigilar descenso progresivo. Buscar ascitis e hidrotórax.
Ubicación: Observación en una unidad de Dengue, manejo ambulatorio, notificación como caso presuntivo de Dengue	Ubicación: hospitalización en unidad de Dengue, hidratación oral o I.V. y vigilancia estrecha.	Ubicación: hospitalización para tratamiento hidratante oral o IV, vigilancia estrecha en sala de terapia intermedia o sala de Dengue.
Tratamiento inmediato: Hidratación oral, analgésicos antipiréticos, educación al paciente sobre los signos de alarma, realizar prueba de torniquete, vigilar sangrados.	Tratamiento inmediato: tratamiento local compresivo si hay sangrado de mucosas, hematócrito y recuento plaquetario seriado: buscar hemoconcentración, vigilar sangrados mayores, hematemesis, ascitis, hidrotórax, vigilar signos de alarma (grupo C) y signos de choque (grupo D)	Tratamiento inmediato: Infusión intravenosa de soluciones cristaloides, monitorización clínica continua y de laboratorio, hematocrito, plaquetas. Vigilar cianosis, iniciar oxigenoterapia, vigilar signos tempranos de choque, estrechamiento de la presión de pulso. Considerar a este paciente en peligro inminente de choque. Tratar tempranamente esta etapa es decisivo para el pronóstico.

Anexo 3. Formato único de vectores.



**SISTEMA NACIONAL DE SALUD**

**ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO DE CASO DE ENFERMEDADES TRANSMITIDAS POR VECTOR**

<b>I. DATOS DE IDENTIFICACIÓN DEL PACIENTE.</b>		No. de afiliación o expediente. _____ Folio _____	
Nombre: _____		RFC: _____ CURP: _____	
Apellido paterno _____ Apellido materno _____ Nombre (s) _____			
<b>DATOS DEL NACIMIENTO</b>			
Fecha de nacimiento _____		Estado de nacimiento: _____	
Municipio de nacimiento: _____		Jurisdicción de nacimiento _____	
Sexo: M <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/>		Edad: Años <input type="text"/> Meses <input type="text"/> Dias <input type="text"/>	
<b>RESIDENCIA ACTUAL</b>			
Domicilio _____			
Calle y Núm. _____		Colonia o localidad _____	
Localidad _____		Teléfono (s) _____	
Municipio _____		Estado _____	
Entre: Calle: _____ Y calle: _____			
<b>LUGAR LABORAL</b>			
Domicilio _____			
Calle y Núm. _____		Colonia o localidad _____	
Localidad _____		Teléfono (s) _____	
Municipio _____		Estado _____	
<b>II. DATOS DE LA UNIDAD NOTIFICANTE</b>			
CLAVE DE LA UNIDAD: _____		Estado _____	
Municipio _____		Jurisdicción: _____	
Localidad _____		Institución _____	
<b>UNIDAD O DELEGACIÓN</b> _____			
FECHA DE SOLICITUD DE ATENCIÓN _____		FECHA DE NOTIFICACION AL ESTADO: _____	
FECHA DE INICIO DE ESTUDIO: _____		FECHA DE TERMINACIÓN DEL ESTUDIO _____	
FECHA DE NOTIFICACIÓN A LA DGE: _____		FECHA DE PRIMER CONTACTO CON LOS SERVICIOS DE SALUD COMO CASO PROBABLE DE DENGUE HEMORRÁGICO _____	
DIAGNÓSTICO PROBABLE: _____		DIAGNÓSTICO FINAL: _____	
<b>III. DATOS EPIDEMIOLÓGICOS</b>			
PROCEDENCIA: Local <input type="checkbox"/> Foraneo <input type="checkbox"/>			
HA VISITADO OTROS LUGARES: EN LAS ÚLTIMAS DOS SEMANAS: SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> EN EL ÚLTIMO MES SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>			
<b>LUGARES VISITADOS:</b>			
País _____		Estado _____	
Municipio _____		Localidad _____	
<b>CONTACTO CON ANIMALES:</b> MOSCO <input type="checkbox"/> CHINCHE <input type="checkbox"/> GARRAPATA <input type="checkbox"/> OTRO _____			
EXISTEN ENFERMOS SIMILARES EN LA LOCALIDAD: SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> HA RECIBIDO TRANSFUSIONES SANGUÍNEAS: SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>			
ANTECEDENTES DE MUERTES INUSUALES DE ANIMALES _____ EQUINO <input type="checkbox"/> AVE <input type="checkbox"/> OTRO <input type="checkbox"/>			
<b>IV. CUADRO CLÍNICO</b> (Si = 1, No = 2, Ignorados = 9)			
Fecha de inicio de signos y síntomas: _____		TEMP _____ °C	
DÍA MES AÑO		TEMP _____ °C	
DÍA MES AÑO		TEMP _____ °C	
Fiebre <input type="checkbox"/>	Fotofobia <input type="checkbox"/>	Alteraciones del gusto <input type="checkbox"/>	Rigidez de cuello <input type="checkbox"/>
Cefalea <input type="checkbox"/>	Dolor abdominal <input type="checkbox"/>	Adenomegalia <input type="checkbox"/>	Estupor <input type="checkbox"/>
Mialgias <input type="checkbox"/>	Diarrea <input type="checkbox"/>	Induración <input type="checkbox"/>	Desorientación <input type="checkbox"/>
Artralgias <input type="checkbox"/>	Conjuntivitis <input type="checkbox"/>	Inflamación de párpado <input type="checkbox"/>	Temblores <input type="checkbox"/>
Dolor retroocular <input type="checkbox"/>	Congestión nasal <input type="checkbox"/>	Disnea <input type="checkbox"/>	Convulsiones <input type="checkbox"/>
Exantema <input type="checkbox"/>	Tos <input type="checkbox"/>	Alteraciones cardíacas <input type="checkbox"/>	Debilidad muscular <input type="checkbox"/>
Prurito <input type="checkbox"/>	Faringitis <input type="checkbox"/>	Nódulos <input type="checkbox"/>	Parálisis <input type="checkbox"/>
Vómito <input type="checkbox"/>	Rinitis <input type="checkbox"/>	Úlceras <input type="checkbox"/>	Otitis <input type="checkbox"/>
Náuseas <input type="checkbox"/>	Hepatomegalia <input type="checkbox"/>	Lesión de membranas mucosas <input type="checkbox"/>	Otras _____
Escalofríos <input type="checkbox"/>	Esplenomegalia <input type="checkbox"/>	Ictericia <input type="checkbox"/>	
<b>ESCAPE DE LÍQUIDOS</b> <input type="checkbox"/>		<b>HEMORRAGIAS</b> <input type="checkbox"/>	
Fecha de inicio de signos y síntomas: _____		Fecha de inicio de signos y síntomas: _____	
DÍA MES AÑO		DÍA MES AÑO	
Petequias <input type="checkbox"/>	Ascitis <input type="checkbox"/>	Gingival <input type="checkbox"/>	Otras _____
Equimosis <input type="checkbox"/>	Derrame pleural <input type="checkbox"/>	Epistaxis <input type="checkbox"/>	_____
Hematomas <input type="checkbox"/>	Edema <input type="checkbox"/>	Hematemesis <input type="checkbox"/>	_____
Torniquete positivo <input type="checkbox"/>	Piel moteada <input type="checkbox"/>	Melena <input type="checkbox"/>	_____
<b>FUE HOSPITALIZADO:</b> SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>		<b>FECHAS:</b> INGRESO _____ EGRESO _____	
DÍA MES AÑO		DÍA MES AÑO	

FOLIO

V. EVOLUCIÓN EN EL HOSPITAL

ESTABLE  GRAVE  MEJORÍA  ALTA POR MEJORÍA  ALTA POR DEFUNCIÓN

En caso de haber datos de escape de líquidos o hemorragias, realizar\*:

Fecha: <input type="text"/>	Hto: <input type="text"/> %	Hb: <input type="text"/> gr x 100ml.	Plaquetas: <input type="text"/> x10 <sup>3</sup>	Albúmina: <input type="text"/> g/dl
Fecha: <input type="text"/>	Hto: <input type="text"/> %	Hb: <input type="text"/> gr x 100ml.	Plaquetas: <input type="text"/> x10 <sup>3</sup>	Albúmina: <input type="text"/> g/dl
Fecha: <input type="text"/>	Hto: <input type="text"/> %	Hb: <input type="text"/> gr x 100ml.	Plaquetas: <input type="text"/> x10 <sup>3</sup>	Albúmina: <input type="text"/> g/dl
Fecha: <input type="text"/>	Hto: <input type="text"/> %	Hb: <input type="text"/> gr x 100ml.	Plaquetas: <input type="text"/> x10 <sup>3</sup>	Albúmina: <input type="text"/> g/dl
Fecha: <input type="text"/>	Hto: <input type="text"/> %	Hb: <input type="text"/> gr x 100ml.	Plaquetas: <input type="text"/> x10 <sup>3</sup>	Albúmina: <input type="text"/> g/dl
Fecha: <input type="text"/>	Hto: <input type="text"/> %	Hb: <input type="text"/> gr x 100ml.	Plaquetas: <input type="text"/> x10 <sup>3</sup>	Albúmina: <input type="text"/> g/dl

\*Repetirlas de acuerdo a la evolución del enfermo

ESTUDIOS DE GABINETE:

Fecha de ultrasonido:    Fecha de radiografía:

Líquido perivisceral y / o en cavidad abdominal  Líquido en cavidad torácica

VI. Estudio de laboratorio:

**Dengue:**

	ELISA IgM	ELISA IgG	Aislamiento	PCR	Otra ( )
Fecha toma	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Fecha resultado	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Resultado	+ <input type="checkbox"/> - <input type="checkbox"/>	+ <input type="checkbox"/> - <input type="checkbox"/>	Serotipo <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	Serotipo <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	+ <input type="checkbox"/> - <input type="checkbox"/>
	Valor de D.O	Titulación			

**Paludismo:** Gota Gruesa:  Fechas: Toma    Resultado    +  -

**Especie:** Paludismo por: Vivax  Falciparum

**Leishmaniasis:** Impronta:  Fechas: Toma    Resultado    +  -

Serología:  Fechas: Toma    Resultado    +  -

**Tripanosomiasis:** Dx parasitológico  Fechas: Toma    Resultado    +  -

Serología:  Fechas: Toma    Resultado    +  -

**Rickettsiosis:** Serología:  Fechas: Toma    Resultado    +  -

Titulación:

**Virus del O. Nilo**

Plasma o Suero  Fechas: 1a Toma    Resultado    +  -

Suero  Fechas: 2 da Toma    Resultado    +  -

LCR  Fecha de toma    Resultado    +  -

Biopsia  Fecha de Toma    Resultado    +  -

**Otros padecimientos (especificar):**  Fechas: Toma    Resultado

Laboratorio donde se procesó la muestra:

Diagnóstico confirmado por laboratorio:

VII. ESTUDIO DE CASOS SIMILARES

NOMBRE	DOMICILIO	EDAD	SEXO		CASO
			M	F	

VIII. OBSERVACIONES

\_\_\_\_\_ NOMBRE Y FIRMA DE QUIEN LLENÓ EL FORMATO \_\_\_\_\_ NOMBRE Y FIRMA DE QUIEN AUTORIZÓ

Méx: 1 se fecha en cada día en el siguiente orden: Mes/Año/Día

#### Anexo 4. Operacionalización de variables

Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Unidad de medida
Incidencia de casos confirmados de FDI	Casos confirmados por laboratorio de FDH con serotipo aislado	Nominal Dicotómica	Si No
Sexo	Género de los casos de FDH	Nominal Dicotómica	Masculino Femenino
Edad	Edad de los casos de FDH	Discreta	Números enteros
Entidad Federativa	Estado donde ocurrió la enfermedad	Nominal Politómica	1 AGS 2 BC 3 BCS 4 CAMP 5 COAH 6 COL 7 CHIS 8 CHIH 9 DF 10 DGO 11 GTO 12 GRO 13 HGO 14 JAL 15 MEX 16 MICH 17 MOR 18 NAY 19 NL 20 OAX 21 PUE 22 QRO 23 QROO 24 SLP 25 SIN 26 SON 27 TAB 28 TAMP 29 TLAX 30 VER 31 YUC 32 ZAC
Año	Año en que se registró el caso de FFDH	Discreta	Del 2000 al 2006
Signos y síntomas de FHD	Formato único de vectores	Nominal Dicotómica	Si No
Laboratorio	Plaquetas (3 determinaciones)	Numérica	unidad por ml
Serotipo	Tipo de DENV identificado por IndRE	Nominal Politómica	DENV-1 DENV-2 DENV-3 DENV-4
Técnica	Técnica empleada para detectar el virus	Nominal Dicotómica	Aislamiento PCR

## **INDICE DE TABLAS Y FIGURAS.**

### **Tablas**

Tabla 1. Procedimientos para la confirmación de laboratorio de casos de FD y FHD.

Tabla 2. Porcentaje de serotipos circulantes de México. 1997-2006.

Tabla 3. Serotipos circulantes en las entidades federativas, México. 1997-2006.

Tabla 4. Casos incluidos en el estudio por año de ocurrencia.

Tabla 5. Casos de FHD incluidos en el estudio por serotipo.

Tabla 6. Casos incluidos en el estudio por sexo y serotipo.

Tabla 7. Porcentaje de hemorragias a cualquier nivel según serotipo.

Tabla 8. Valores promedio de plaquetas por determinación según serotipo.

Tabla 9. Valores de plaquetopenia observadas por serotipo.

Tabla 10. Valores promedio, máximo y mínimo de plaquetopenia observados.

Tabla 11. RM entre hemorragias a cualquier nivel y serotipos.

Tabla 12. RM entre hemorragias individuales y serotipos.

Tabla 13. RM entre datos de escape de líquidos y serotipos.

### **Figuras**

Figura 1. Infección por dengue virus.

Figura 2. Etapas clínicas de FHD.

Figura 3. Distribución de casos de FHD por serotipo en México, 1996.

Figura 4. Distribución de casos de FHD por serotipo en México, 1997.

Figura 5. Distribución de casos de FHD por serotipo en México, 1998.



- Figura 6. Distribución de casos de FHD por serotipo en México, 1999.
- Figura 7. Distribución de casos de FHD por serotipo en México, 2000.
- Figura 8. Distribución de casos de FHD por serotipo en México, 2001.
- Figura 9. Distribución de casos de FHD por serotipo en México, 2002.
- Figura 10. Distribución de casos de FHD por serotipo en México, 2003.
- Figura 11. Distribución de casos de FHD por serotipo en México, 2004.
- Figura 12. Distribución de casos de FHD por serotipo en México, 2005.
- Figura 13. Distribución de casos de FHD por serotipo en México, 2006.
- Figura 14. Casos y defunciones por FHD. México, 1994 a 2006.
- Figura 15. Distribución de casos de FHD por edad y sexo. DENV-1 y DENV-2.
- Figura 16. Distribución de casos de FHD por edad y sexo. DENV- 3 y DENV-4.
- Figura 17. Frecuencia de signos y síntomas de FHD.
- Figura 18. Manifestaciones clínicas de FHD en los casos estudiados con infección por DENV-1.
- Figura 19. Manifestaciones clínicas de FHD en los casos estudiados con infección por DENV-2.
- Figura 20. Manifestaciones clínicas de FHD en los casos estudiados con infección por DENV-3.
- Figura 21. Manifestaciones clínicas de FHD en los casos estudiados con infección por DENV-4.
- Figura 22. Valores de plaquetopenia por serotipo.
- Figura 23. Valores promedio de plaquetas en las tres determinaciones, por serotipo.