

Dengue y Dengue hemorrágico. Panorámica actual

Gustavo Kourí¹, José Luis Pelegrino², María G. Guzmán³.

¹Director General Instituto de Medicina Tropical. ²Investigador Departamento de virología, Instituto de Medicina Tropical Pedro Kourí.

³Jefa Departamento de Virología, Instituto Medicina Tropical Pedro Kourí.

Correspondencia:

Gustavo Kourí. Instituto de Medicina Tropical Pedro Kourí.
Autopista Novia del Mediodía Km 6 ½ PO Box 601 Marianao 13.
Ciudad de la Habana, Cuba. E-mail. gkouri@ipk.sld.cu

Resumen

La re-emergencia del Dengue en el mundo y la emergencia en las Américas de su forma severa, el Dengue Hemorrágico, continúan siendo un problema de salud con una tendencia al incremento a partir de la década de los años 90. Se analizan aspectos relacionados con el virus, su diagnóstico, factores de riesgo, epidemiología, situación global y se discuten algunos factores que determinan la emergencia de la enfermedad. Se analizan los principios básicos para el control del vector como única solución viable actualmente para controlar la enfermedad y la necesidad de la voluntad política, la intersectorialidad, la participación de toda la comunidad y el fortalecimiento de la legislación sanitaria en el control al no contar actualmente con una vacuna segura y accesible.

Palabras clave: Dengue. Fiebre Hemorrágica del Dengue. Macrofactores determinantes.

Summary

The reemergence of Dengue in the world and the emergence of its severe form, hemorrhagic Dengue, in the Americas are health problems which are increasing since the decade of 90's. Several aspects related to the virus, such as diagnostic, risk factors, epidemiology, and global situation will be analyzed and some factors influencing disease emergence will be discussed. The basic principles to control the vector as the only viable strategy for disease control, as well as the need of a political will, inter sector collaboration, whole community involvement, and strengthening of the sanitary legislation concerning the control of the disease because of the lack of a safe and accessible vaccine will be analyzed.

Key words: Dengue. Hemorrhagic Dengue. Decisive macrofactors.

Introducción

La Fiebre del Dengue y su forma severa, la Fiebre Hemorrágica por Dengue/ Síndrome de Choque por Dengue (FHD/SCD) constituyen hoy un serio reto para la humanidad con elevadas tasas de morbi-mortalidad. El 40% de la población mundial (2500 millones de

personas) viven en áreas donde el dengue es endémico y por tanto están en riesgo de contraer la infección. Más de 100 países reportan transmisión endémica de FD y la FHD/SCD se ha notificado en 60 de ellos¹.

Dependiendo de la actividad endémica, un estimado de 50-100 millones de infecciones por dengue y 250.000-500.000 de FHD/SCD son notificados anualmente, lo que equivale aproximadamente a un caso de FHD por minuto.

Según los reportes a la Organización Mundial de la Salud (OMS), las regiones más afectadas por el número de casos se encuentran en Las Américas, el Sudeste de Asia y el Pacífico Occidental aunque es endémica en Africa y el este del Mediterráneo.

El dengue más que una enfermedad tropical, está asociada a factores macrodeterminantes de carácter económico, educacional y social. Cambios demográficos y sociales como el crecimiento de la población y la urbanización no planificada producen grandes conglomerados poblacionales que viven en centros urbanos marginales con un suministro inadecuado de agua y un bajo nivel sanitario.

La tendencia a la privatización de los servicios de salud pública con recursos financieros y humanos limitados ha determinado un deterioro de los mismos y consecuentemente de las medidas eficaces de control del mosquito, constituyendo algunos de los factores más importantes involucrados en la emergencia y re-emergencia de dengue.

El virus

La enfermedad en cualquiera de sus formas clínicas es causada por cualquiera de los cuatro serotipos del virus (Dengue 1, Dengue 2, Dengue 3 y Dengue 4) que pertenecen a la Familia *Flaviviridae*, genero flavivirus. Su genoma codifica para tres proteínas estructurales (capside, membrana y envoltura) y siete proteínas no estructurales (NS1, NS2a, NS2b, NS3, NS4a, NS4b, NS5). Algunas de

ellas juegan papeles importantes en procesos como la inducción de respuesta inmune protectora, la fusión de la membrana, el ensamblaje del virión y la inmunoamplificación^{2,3}.

La infección por un serotipo produce inmunidad homóloga de por vida y protección heteróloga por un período no mayor de 6 meses. Estos anticuerpos heterólogos no son capaces de neutralizar en una segunda infección por otro serotipo del virus, por el contrario el virus se une al anticuerpo formando un inmunocomplejo que por la región Fc de las IgG se une a los receptores Fc de la célula diana a las cuales infecta produciendo niveles elevados de replicación viral, muy superiores a los títulos virales producidos en la infección primaria. Este mecanismo denominado amplificación dependiente de anticuerpos determina una cascada de inmunomoduladores que conlleva a alteraciones en la coagulación y aumento de la permeabilidad vascular.

La enfermedad

La mayoría de las infecciones por Dengue son asintomáticas y consideramos al dengue como una sola enfermedad donde un número importante de pacientes sufren un cuadro febril indiferenciado y en menor cuantía el denominado dengue clásico y excepcionalmente casos de dengue hemorrágico y síndrome de choque por dengue. También existen las llamadas formas "atípicas" o formas "a predominio visceral" que son infrecuentes y que resultan de la afectación especialmente intensa de un órgano o sistema (Figura 1).

Habitualmente el cuadro severo de la enfermedad se evidencia en el período crítico que entre los niños es entre el 3^{ro}-5^{to} día y en adultos puede llegar hasta el 6^{to}-7^{mo} día. El Síndrome de Choque por Dengue es más frecuente en niños que en adultos y aparece generalmente en el transcurso de una infección secundaria, existiendo factores genéticos que determinan la aparición de la enfermedad grave en algunos pacientes de acuerdo a la calidad de la respuesta inmune⁴⁻⁶. Adicionalmente hay factores virales, observándose que algunos serotipos, las secuencias virales de infección y aún las características genéticas de las cepas pueden aumentar el riesgo del dengue hemorrágico, considerándose que esta es una enfermedad multifactorial que incluye factores virales, humanos y epidemiológicos^{7,8}.

En la experiencia cubana, la vigilancia clínica debe ser extrema debiéndose buscar los denominados signos de alarma que incluyen: Dolor abdominal intenso y mantenido, Vómitos a repetición, Lipotimia, Letargia, e Irritabilidad. Estos signos de alarma alertan al

Figura 1. Espectro de la enfermedad



médico o personal de salud de que el paciente puede estar desarrollando la forma severa de la enfermedad y al mismo tiempo indican la necesidad inmediata de comenzar el tratamiento de hidratación por vía endovenosa. Con estas acciones oportunas se abortan los cuadros de FHD/SCD y se salva la vida del paciente. En Cuba la aparición de cualquiera de los signos de alarma en los pacientes de dengue induce a considerarlo como un caso grave y a proceder de inmediato a iniciar la terapéutica con líquidos⁹.

Teniendo en cuenta el amplio espectro de la enfermedad resulta evidente la complejidad para el diagnóstico clínico diferencial del dengue. La fiebre indiferenciada del dengue sólo puede diagnosticarse con certeza utilizando el diagnóstico del laboratorio de virología ante la sospecha de un brote epidémico o relacionándolo con la presencia de pacientes con el cuadro clínico de dengue clásico. Hay que diferenciarlo de otros cuadros febriles sobre todo de etiología viral. Lo más importante es la diferenciación del dengue en su variante hemorrágica de la Leptospirosis, la Malaria, la Fiebre Amarilla y otras fiebres hemorrágicas ya que en estos casos la conducta terapéutica es diferente.

Es por tanto imprescindible el soporte del diagnóstico del laboratorio de virología en particular durante las etapas iniciales de la epidemia.

Diagnóstico del Dengue

El diagnóstico de Dengue es útil como apoyo para el diagnóstico clínico, como soporte de la vigilancia, los estudios de patogénesis y para investigación de posibles inmunógenos contra estos virus. Permite realizar la confirmación clínica (Fiebre del Dengue o Fiebre Hemorrágica del dengue/ Síndrome de Choque por Dengue) así como para el diagnóstico diferencial con otras enfermedades.

Como apoyo a la vigilancia, permite, junto con la clínica y epidemiología, la detección temprana de circulación del dengue o un aumento en la actividad de circulación lo que proporciona una útil y temprana información a las autoridades de salud.

El diagnóstico de Dengue puede realizarse a través del aislamiento del virus, la detección genómica, la detección del antígeno y por estudios serológicos que son los más ampliamente aplicados en el diagnóstico de rutina. Por supuesto, los datos clínicos y epidemiológicos del paciente y área geográfica son de suma importancia al evaluar un resultado del laboratorio.

Diagnóstico Serológico

Al existir cuatro virus del dengue, las infecciones secuenciales son posibles. La infección en un individuo no-previamente infectado produce una respuesta primaria de anticuerpos caracterizada por una respuesta lenta de anticuerpos con títulos bajos. Según las Guías para la Prevención y Control del Dengue y el Dengue Hemorrágico en Las Américas de la Organización Panamericana de la Salud, a

partir del 5^{to} día de enfermedad, el 80% de los casos desarrollan anticuerpos IgM perceptibles, de 6 a 10 días, del 93 al 99% de los casos tienen IgM detectables que pueden persistir durante más de 90 días. Las IgG anti-dengue aparecen más tardíamente con títulos bajos^{10,11}.

Durante una infección secundaria (infección por dengue en un paciente previamente infectado por otro serotipo del virus), los títulos de anticuerpos IgG se elevan rápidamente reconociendo ampliamente a otros flavivirus como el virus de la Encefalitis Japonesa, Encefalitis de San Luis, Encefalitis del Nilo Occidental y la Fiebre Amarilla.

Detección del virus

La viremia es corta y normalmente puede mantenerse entre cuatro y cinco días después del comienzo de la fiebre. Por lo tanto deben tomarse muestras para aislamiento del virus en este período¹².

Los sistemas empleados para el aislamiento del virus en orden de sensibilidad son: La inoculación de mosquitos, los cultivos celulares y la inoculación intracerebral de ratones lactantes. La identificación del virus es generalmente determinada por técnica de inmunofluorescencia empleando anticuerpos monoclonales específicos a cada serotipo.

Detección de antígenos de dengue

La detección de antígenos es sin dudas muy útil para el diagnóstico temprano de la enfermedad así como para la demostración de la infección en los fallecidos. La detección de la proteína no estructural NS1 que permite un diagnóstico en la fase aguda de la enfermedad pudiera ser una herramienta útil para el diagnóstico precoz¹³. Las técnicas de inmunohistoquímica han demostrado ser útiles en la detección de antígenos de dengue en tejidos de fallecidos¹⁴.

Detección del Genoma

En los últimos años, la Reacción en Cadena de la Polimerasa (RCP) se ha convertido en una técnica que se emplea en muchos laboratorios de referencia para el diagnóstico temprano y rápido del dengue. Esta tecnología requiere entrenamiento específico y por tanto no está disponible en todos los laboratorios. Son un soporte a los estudios de epidemiología molecular del dengue.

Más recientemente, los nuevos protocolos de RCP en tiempo real permiten la detección rápida y la cuantificación del ARN (carga viral) lo que pudiera tener impacto en la atención al paciente.

Epidemiología y control

La situación del dengue ha empeorado a partir de 1989 con una tendencia creciente que alcanzó su pico máximo en 2001 (Figu-

ra 2 y 3). El Dengue Hemorrágico ha seguido una tendencia similar.

Cuando se compara la incidencia entre las regiones de las Américas, el Sudeste Asiático y el Pacífico Occidental vemos que la Región de Las Américas supera en gran medida en el número de casos a las demás regiones (Figura 4).

Los mosquitos del género *Aedes* y en particular *Aedes albopictus* y *Aedes aegypti* son considerados los principales vectores del dengue.

Ae. aegypti, casi exclusivamente antropofílico, acompaña al hom-

Figura 2. Reporte de casos en las Regiones de América, Pacífico Occidental y Sur de Asia.

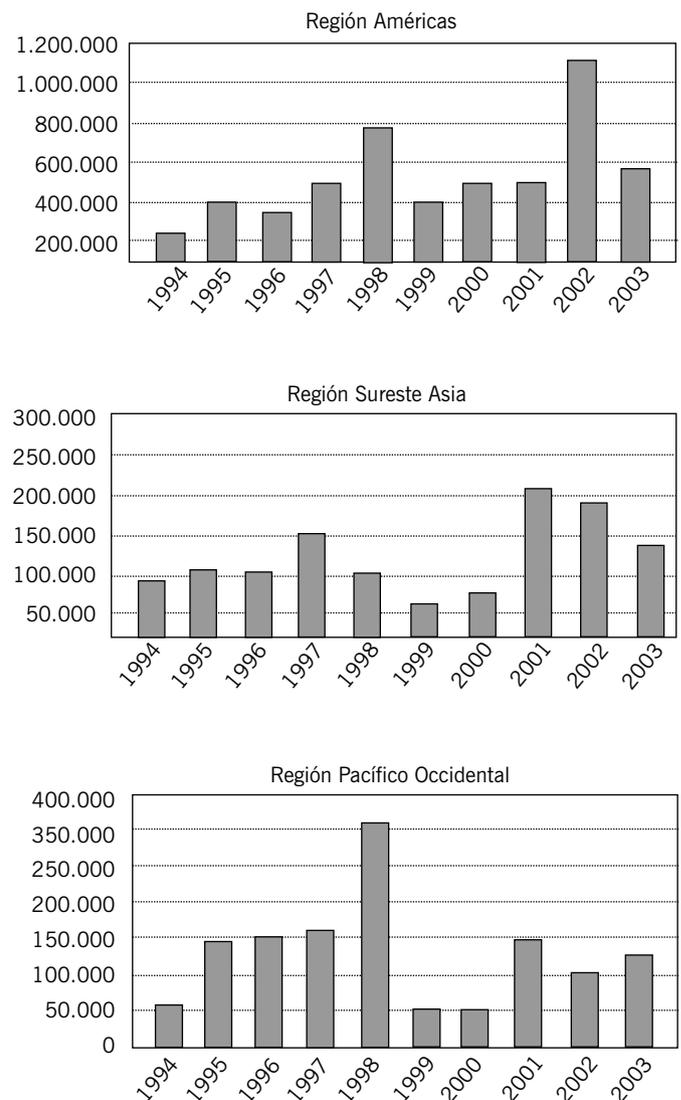


Figura 3. Incremento del dengue por décadas

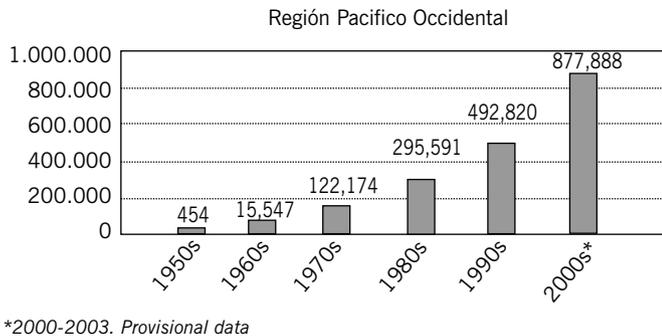
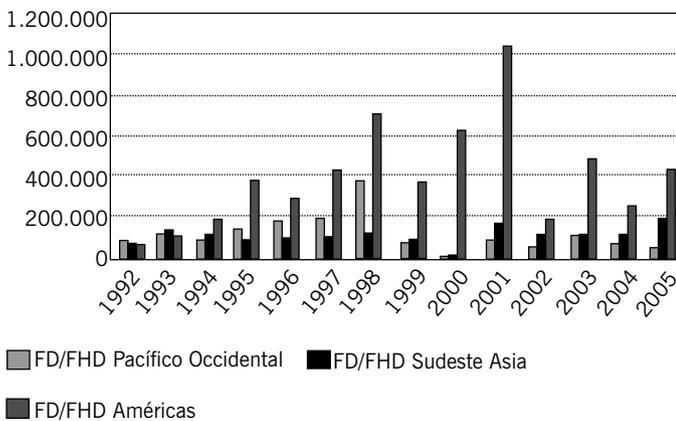


Figura 4. Casos de dengue y dengue hemorrágico en el mundo. 1990-2005



bre en su hábitat. Emplea para su oviposición y desarrollo aguas limpias acumuladas para el consumo humano en los domicilios, centros de trabajo, escuelas, etc. *Aedes albopictus* ha sido reportado como transmisor de este virus en el Sudeste asiático y Pacífico Occidental. Éste no acompaña al hombre en su hábitat y no es antropofílico, no teniendo predilección por el hombre. A pesar de estar presente en las Américas no se ha visto involucrado como transmisor en ninguna epidemia.

Al no contar con herramientas tangibles como lo sería una vacuna eficiente y accesible, el hombre en su accionar puede incidir de manera determinante en el control del vector que es sin dudas la única alternativa que tenemos en la actualidad para proteger la vida del ser humano. Es imprescindible por tanto la participación de toda la comunidad en su concepto más amplio para poder realizar esta tarea que lleva implícito un componente importante de voluntad política para ejecutarla.

La dinámica de transmisión del dengue es muy compleja ya que en ella se involucran factores socio económicos, ambientales, conductuales, vectoriales y virales (*Macrofactores determinantes*)^{10,15}. Entre los principales factores socioeconómicos de emergencia podemos citar los siguientes: Incremento poblacional, migraciones, urbanización descontrolada, Suministro insuficiente de agua potable, eliminación de residuales, Pobreza e inequidades, desempleo, incultura, bajo nivel educacional y privatización de los servicios de salud.

La relaciones entre desigualdades socio-económicas y enfermedad están siendo cuidadosamente analizadas por la investigación contemporánea y siendo de gran relevancia porque aumentan las evidencias de su impacto en la morbilidad y la mortalidad por enfermedades infecciosas y no infecciosas y por otro lado desde el punto de vista ético adquiere relevancia también ya que es imprescindible eliminar las iniquidades en salud empleando al menos políticas compensatorias que reduzcan el impacto de las enfermedades que como el dengue entre otra muchas afectan a millones de personas en el mundo^{16,17}.

Los principios para el control del vector están ampliamente descritos e incluyen: La voluntad política (son recursos humanos y financieros para el control), la coordinación intersectorial (asociación entre los donantes, el sector público, la sociedad civil, las ONGs y los sectores privados y comerciales), la activa participación comunitaria (debiéndose lograr un cambio de comportamiento en la población para eliminar sistemáticamente los criaderos en su vivienda y entorno inmediato) y el reforzamiento de la legislación sanitaria.

Los Ministerios de Salud deben dirigir, controlar y establecer la vigilancia integrada; con un enfoque de ecosistema saludable. Los componentes de la vigilancia integrada son: ambiental (criaderos potenciales), entomológico y clínico epidemiológico con apoyo de laboratorio.

El dengue, como otras enfermedades transmitidas por artrópodos descritas en la historia, puede ser controlado aún cuando no se tenga una vacuna, como se hizo con la Fiebre Amarilla a principios del Siglo XX en algunos países de la Región de las Américas y la Malaria en la segunda mitad de la misma Centuria.

Ésta, como otras de las denominadas enfermedades emergentes y re-emergentes, depende en gran medida del mejoramiento de las condiciones socioeconómicas de la población.

Bibliografía

1. Clyde K, Kyle JL, Harris E. Recent advances in deciphering viral and host determinants of dengue virus replication and pathogenesis. *J of Virology* 2006:11418-31.
2. Fields BN, Knipe DM, Howley PM, Griffin DE. *Fields virology*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott 2001.
3. Henchal EA, Putnak R. The Dengue viruses. *Clin Microbiol Rev* 1990:3:376-96.

4. Guzmán MG, Kourí G. Dengue: an update. *The Lancet Infectious Diseases* 2002;4:33-42.
5. Guzmán MG, Kourí G, Bravo J, Valdes L, Vazquez S, Halstead S. Effect of age on outcome of secondary dengue-2 infections. *Int J Infect Dis* 2002;6:118-24.
6. Guzmán MG, Kourí G; Valdes L; Bravo J, Vazquez S, Halstead S. Enhanced severity of secondary dengue-2 infections: death rates in 1981 and 1997 Cuban outbreaks. *Rev Panam Salud Publica* 2002;11:223-7.
7. Kouri G, Guzman MG, Bravo J, Triana C. Dengue hemorrhagic fever/dengue shock syndrome: lessons from the Cuban epidemic. *Bull World Health Organization* 1994. Scientific publication No 548.
8. Kouri G, Guzmán MG, Bravo J. Why dengue haemorrhagic fever in cuba? 2. An integral analysis. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 1987;81:821-3.
9. Martínez E. *Dengue y Dengue Hemorrágico*. Buenos Aires (Argentina): Editorial Universidad de Quilme 1998.
10. Organización Panamericana de la Salud. Dengue y dengue hemorrágico en las Américas: guías para su prevención y control. Publicación científica 548. Washington DC. 1995.
11. Kuno G, Gomez I, Gubler DJ. An ELISA procedure for the diagnosis of Dengue infection. *J Virol Methods* 1991;33:101-13.
12. Scott RM, Nisalak A, Cheamudon U, Seridhoranakul S, Nimmannitya S. Isolation of dengue virus from peripheral blood leukocytes of patients with dengue hemorrhagic fever. *J Infect Dis* 1980;141:1-6.
13. Libraty DH, Young PR, Pickering D, Endy TP, Kalayanarooj S, Green S, et al. High circulating levels of the dengue virus non structural protein NS1 early in dengue illness correlate with the development of dengue hemorrhagic fever. *J Infect Dis* 2002;186:1165-8.
14. Jessie K, Fong MY, Devi S, Lam SK, Wong KT. Localization of dengue virus in naturally infected human tissues, by immunohistochemistry and in situ hybridization. *J Infect Dis* 2004;189:1411-8.
15. Organización Panamericana de la Salud. Marco de referencia. Nueva Generación de Programas de Prevención y Control del Dengue en las Américas. OPS/HCP/HCT/206/02. Washington DC. 2001.
16. Institute of Medicine of the National Academies. Capítulo: Factors in emergency. In: Microbial threats to health. Emergente, detection and response. Edic. Committee on emerging microbial threats to health in 21 Century, board on global health. National Academy of Sciences. ISBN 0-309-08864X. USA. 2003.
17. Schmunis A, Pinto JC. La reforma del sector salud, descentralización, prevención y control de enfermedades transmitidas por artrópodos. *Cad Saúde Pública, Rio de Janeiro* 2000;16 (Sup.2):117-23.