

Salud en Cuba y el Mundo

Dengue, un problema mundial de salud

Eric Martínez Torres

Doctor en Ciencias

Especialista de 2o. grado en Pediatría

Profesor Titular y Consultante del Instituto Superior de Ciencias Médicas de
Ciudad de la Habana (ISCM-H)

Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kouri" (IPK).

e-mail: emartinez@infomed.sld.cu

Resumen

La prevalencia mundial del dengue se ha incrementado dramáticamente en los últimos años. En América, el número de enfermos ha aumentado progresivamente dado el inusitado incremento del vector. El complejo viral Dengue, consta de 4 serotipos capaces de infectar solamente al hombre y primates superiores. La infección que causa puede ser clínicamente inaparente o causar una enfermedad de intensidad variable, capaz de evolucionar en un corto periodo hasta su forma más grave, dengue hemorrágico y choque por dengue. Para realizar un adecuado estudio de los pacientes, se hace necesario la contribución de la clínica, la epidemiología y de exámenes específicos de laboratorio.

Palabras clave: dengue, dengue hemorrágico, *Aedes aegypti*.

INTRODUCCIÓN

El dengue es una enfermedad viral, de carácter endémico-epidémico, transmitida por mosquitos del género *Aedes*, principalmente por *Aedes aegypti*, que constituye hoy la arbovirosis más importante a nivel mundial en términos de morbilidad, mortalidad y afectación económica (1).

Casi la mitad de la población del mundo está en riesgo de sufrir esta infección por habitar en áreas tropicales y subtropicales, así como más de 400 millones de viajeros de Europa y Norteamérica que cada año cruzan las fronteras y regresan a sus países pro-

cedentes de Asia, África y América Latina. La prevalencia mundial del dengue se ha incrementado dramáticamente en los últimos años. Se calculan 50 millones de infecciones por año, medio millón de hospitalizados y más de 25 000 muertes. Alrededor de 100 países han reportado casos de dengue y dengue hemorrágico y más de 60, lo hacen regularmente todos los años (2, 3).

CARGA DE ENFERMEDAD

La carga de enfermedad expresada en DALYs es de 0,42 x 1000 habitantes, lo cual es semejante a la meningitis, el doble de hepa-

titis y un tercio de VIH/SIDA. En el Sudeste Asiático y Pacífico Occidental, las tasas de ataque llegan a 6 400 x 100 000 habitantes y allí los niños constituyen hasta el 95% de los casos. En América, el número de enfermos ha aumentado progresivamente, habiendo rebasado el millón de notificaciones en el 2002. En esta región los adultos han sido tan o más afectados que los niños. Los efectos negativos a la economía están dados por el elevado costo del control de epidemias, el ausentismo laboral y escolar y afectaciones indirectas a algunos países cuyos ingresos dependen del turismo, entre otros.

¿POR QUÉ ES UNA ENFERMEDAD RE-EMERGENTE A NIVEL MUNDIAL?

Por el incremento inusitado del vector en las últimas décadas.

Aedes aegypti es un mosquito doméstico o peridoméstico, cuya hembra necesita de la sangre humana para mantener su reproducción y pone sus huevos en depósitos de agua limpia o semi-limpia. Los huevos se convierten en larvas y posteriormente en pupas hasta emerger en forma adulta. La hembra infectante puede vivir hasta dos meses y picar varias veces al día. Otros mosquitos también han demostrado su competencia vectorial, como *Aedes albopictus* llamado "el tigre asiático" que fue llevado a América hace dos décadas y actualmente infecta varios países en Europa.

Existen los llamados factores macrodeterminantes para explicar este incremento del dengue a escala mundial: de tipo climáticos - calentamiento global- y de tipo social, como el aumento de la población, la tendencia a la urbanización desordenada, los viajes internacionales y la pobreza expresada en problemas de vivienda, educación, abasto de agua, recolección de desechos sólidos y otros, así como la falta de programas nacionales e internacionales efectivos contra esta enfermedad y su vector. Actualmente, el control de *Aedes* constituye la única estrategia para la prevención del dengue.

LOS VIRUS DENGUE Y LA RESPUESTA DEL HUÉSPED

El complejo dengue consta de cuatro serotipos virales llamados dengue 1, 2, 3 y 4 que solamente son capaces de infectar al hombre y primates superiores, si son introducidos por la picada del mosquito-vector. No existe, pues, transmisión por otra vía. Pertenece al género *Flavivirus*, familia *Flaviviridae* y consta de genoma ARN envuelto en proteínas de la cápside (C) membrana (M) y envoltura E; así como otras proteínas no estructurales (NS): NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B y NS5-3. La inmunidad que deja la infección por cada serotipo viral es duradera, probablemente de por vida y se expresa por la presencia de anticuerpos (Ac) neutralizantes homotípicos. No existe inmunidad cruzada de serotipos, excepto durante las primeras semanas o meses después de la infección (4).

Cuando una persona tiene Ac subneutralizantes contra uno de los virus y es infectado por otro serotipo, se produce una amplificación dependiente de anticuerpos (ADA) que es condición favorecedora para desarrollar la forma grave de la enfermedad.

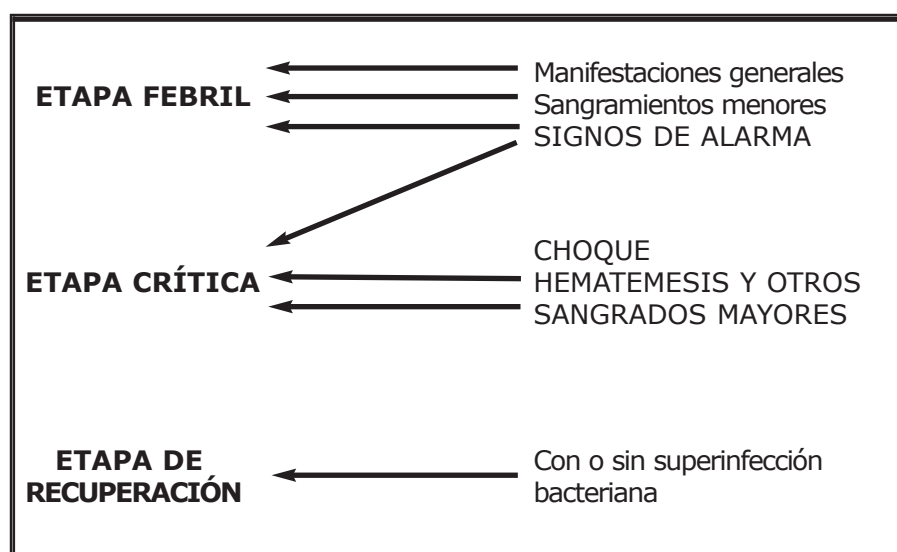
DENGUE ES UNA SOLA ENFERMEDAD

La infección por dengue puede ser clínicamente inaparente y puede causar una enfermedad de variada intensidad que

incluye, desde formas febriles con dolores en el cuerpo y con mayor o menor afectación del organismo, hasta cuadros graves de choque y grandes hemorragias. Hasta ahora se ha aceptado que la diferencia principal entre la fiebre del dengue (FD) y la fiebre hemorrágica dengue (FHD), no es precisamente el sangramiento, sino la extravasación de plasma clínicamente importante (5).

El espectro clínico del dengue tan variado explica la diversidad de cuadros clínicos que se puede encontrar en una misma familia o población durante un brote epidémico. Mientras algunos pacientes (quizás la mayoría) estarán sólo ligeramente afectados y ni siquiera procurarán los servicios médicos, otros serán oligosintomáticos y otros estarán muy afectados, con gran postración y quizás con una evolución desfavorable, deterioro clínico y muerte, a veces en pocas horas. Cada uno de los cuatro virus dengue puede producir cualquier cuadro clínico del referido espectro.

También existen las llamadas formas "atípicas" o formas "a predominio visceral" que han sido hasta ahora infrecuentes y son el resultado de la afectación especialmente intensa de un órgano o sistema: encefalopatía, miocardiopatía o hepatopatía por dengue, así como la afectación renal conducente o insuficiencia renal aguda y otras que también se asocian a mortalidad (6).

Figura 1. ETAPAS CLÍNICAS DEL DENGUE HEMORRÁGICO

SECUENCIA DE LOS SIGNOS CLÍNICOS EN EL DIAGNÓSTICO DE LAS FORMAS CLÍNICAS DEL DENGUE

Identificar la secuencia de las manifestaciones clínicas y de laboratorio, es muy importante para diferenciar el dengue de otra enfermedad que pudiera tener alteraciones similares, pero en distinto orden de presentación (leptospirosis, meningococemia, influenza, sepsis, abdomen agudo y otras) y, además, constituye la única posibilidad de detectar precozmente cuál es el paciente de dengue que puede evolucionar, o está ya evolucionando, hacia la forma clínica grave de dengue hemorrágico y choque por dengue (7).

Generalmente, la primera manifestación clínica es la fiebre de intensidad variable, aunque puede ser antecedida por diversos pródromos. Por lo regular este signo se asocia a

cefalea y vómitos, así como a dolores en el cuerpo, lo que caracteriza al cuadro de "dengue clásico".

En los niños, es frecuente la fiebre como única manifestación clínica o asociada a síntomas digestivos, que puede durar de 2 a 7 días y vincularse a trastornos del gusto bastante característicos. Puede haber enrojecimiento de la faringe, aunque otros síntomas y signos del aparato respiratorio no son frecuentes ni importantes. Puede existir dolor

abdominal discreto y diarreas, esto último más frecuente en los menores de dos años y en los adultos. En los primeros días aparece exantema en un porcentaje variable de los pacientes; aunque no se ha demostrado que este sea un factor de pronóstico.

Las manifestaciones referidas predominan al menos durante las primeras 48 horas de la enfermedad y pueden extenderse durante algunos días más en la que pudiéramos considerar como la ETAPA FEBRIL, durante la cual no es posible conocer si el paciente va a permanecer con síntomas y signos de dengue clásico todo el tiempo y va a evolucionar a la curación espontánea, o si es apenas el comienzo de un dengue hemorrágico (Figura 1).

Entre el 3ro y el 6to día para los niños y entre el 4to y el 6to día para los adultos (como periodo más frecuente, pero no exclusivo de los enfermos que evolucionan al dengue hemorrágico) la fiebre desciende, el dolor abdominal se hace intenso y mantenido, se constata

Cuadro 1. SIGNOS DE ALARMA

CLÍNICOS:

1. Dolor abdominal intenso o mantenido.
2. Vómitos muy frecuentes y abundantes.
3. Descenso brusco de la temperatura, hasta la hipotermia, con decaimiento excesivo y, a veces, lipotimia.
4. Irritabilidad, somnolencia, o ambos.

DE LABORATORIO:

1. Hematocrito en aumento progresivo.
2. Plaquetas en descenso progresivo.

Cuadro 2. ALTERACIONES DIAGNOSTICABLES POR ULTRASONOGRAFÍA ABDOMINAL EN CASOS DE FDH.

- Derrame pleural
- Ascitis
- Engrosamiento pared vesícula biliar y presencia de líquido perivesicular
- Hepatomegalia
- Aumento del páncreas
- Colección líquida pararrenal y perirrenal

derrame pleural o ascítico, los vómitos aumentan y comienza la ETAPA CRÍTICA de la enfermedad, por cuanto es el momento de mayor frecuencia de instalación del choque. También se hace evidente la hepatomegalia. La presencia de signos de alarma anuncia el tránsito a esta etapa (Cuadro 1).

El hematocrito comienza siendo normal y va ascendiendo a la vez que los estudios radiológicos de tórax o la ultrasonografía abdominal muestran ascitis o derrame pleural derecho o bilateral (Cuadro 2). La máxima elevación del hematocrito coincide con el choque. 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 con una frecuencia 4 ó 5 veces mayor en el momento de la caída de la fiebre o en las primeras 24 horas de la desaparición de ésta, que durante la etapa febril.

Todos los signos clínicos de

choque, de inicio, no tienen que estar presentes. Basta constatar el estrechamiento de la tensión arterial (TA) diferencial o presión del pulso (diferencia de 20 mmHg o menos entre la TA máxima o sistólica y la mínima o diastólica), la cual generalmente ha sido precedida por signos de inestabilidad hemodinámica (taquicardia, frialdad, llenado capilar enlentecido, entre otros). Por tanto, no es necesario esperar la hipotensión para diagnosticarlo (8).

Los signos de choque la mayoría de las veces tienen duración de algunas horas. Cuando se hace prolongado o recurrente, o sea, se prolonga más de 12 ó 24 horas y excepcionalmente más de 48, se aprecian en el pulmón imágenes radiológicas de edema intersticial, semejando a veces lesiones neumónicas. Más adelante puede instalarse un síndrome de dificultad respiratoria por edema pulmonar no cardiogénico, con ensombrecimiento del pronóstico.

Después de la etapa crítica, el enfermo pasa un tiempo varia-

ble en la ETAPA DE RECUPERACIÓN que también requiere de la atención del equipo de Atención Primaria de Salud (APS). Durante este periodo es que debe eliminar fisiológicamente el exceso de líquidos que se había extrava-sado hasta normalizar todas sus funciones vitales. En el niño y el adulto sanos esta diuresis aumentada es bien tolerada, pero hay que vigilar especialmente a cardiópatas, nefrópatas o personas ancianas. Debe vigilarse también una posible coinfección bacteriana, casi siempre pulmonar, así como la aparición del llamado exantema tardío (10 días y después). Algunos pacientes adultos se mantienen muchos días con astenia y algunos refieren bradipsiquia durante semanas.

EXÁMENES DE LABORATORIO

Es probable que el médico que atiende un paciente con FD indique un recuento leucocitario en busca de la frecuente leucopenia, cuya fórmula diferencial hará evidente la neutropenia propia de la fase inicial de la enfermedad, algunas células en banda y linfocitos atípicos. El hematocrito y el recuento plaquetario serán los exámenes de laboratorio clínico INDISPENSABLES en el dengue hemorrágico, aunque su realización no es estrictamente necesaria durante el seguimiento del caso febril sospechoso de dengue si no hay sangrados espontáneos o prueba del lazo positiva. Los enfer-

Cuadro 3. ALGUNAS VACUNAS CONTRA EL DENGUE ACTUALMENTE EN INVESTIGACIÓN. (Hombach, OMS, 2005).

AvP-Mahidol	Fase II, edad clasc. Fase III pendiente	Viva - atenuado tetra- valente (células riñón de perro)
GSK-WRAIR	Fase II adulto, fase I/II niños	Viva - atenuado tetra valente
Acambis	Fase I adultos tetra- valente	Fase I adultos tetra valente
US NIAID	Varios monovalentes, fase I	Quimera Den/Den Detección en 31 NTR
US CDC	Monovalente, fase I	Quimera Den/Den
US FDA	Preclínica	Quimera Den/Den Atenuación en 31 NTR
WRAIR	Preclínica	Virus completo inactivado, produc- ción en vero
Hawaii Biotech y otros (CIGB, Cuba)	Tetra valente	Vacuna de subuni- dad % E, NSI en adyuvante
Maxigen, y otros	Preclínica	Vacunación DNA, vacunas de subuni- dades

mos que requieren hematocritos y recuentos plaquetarios, generalmente los necesitan seriados durante varios días.

No obstante, el recuento leucocitario > 6000 células/mm³, ha sido un factor asociado a la progresión del enfermo al Síndrome de Choque por Dengue, al menos en adultos (9). En Río de Janeiro, en el año 2002, los resultados de laboratorio demostraron la importancia de la leucocitosis y la hemoconcentración como indicadores pronósticos por la frecuencia de estas alteraciones en los enfermos que luego fallecieron, así como las elevaciones en las

transaminasas, principalmente de TGO (10).

El estudio del paciente debe completarse según el cuadro clínico, las posibilidades del lugar y el tipo de atención que esté recibiendo: ambulatoria o con hospitalización. Si está hospitalizado, puede incluir la realización de coagulograma completo, eritrosedimentación, proteínas totales, ionograma, gasometría, urea, creatinina, transaminasas u otras enzimas en sangre que expresen citólisis hepática, así como medulograma, si fuera necesario. Durante una epidemia, el laboratorio clínico no debe sobrecargarse con investi-

gaciones que no sean estrictamente las necesarias, pues esto puede poner en riesgo la calidad de los resultados.

Para el diagnóstico diferencial el médico en determinados casos puede requerir del hemocultivo, la gota gruesa, estudio del líquido cefalorraquídeo (citológico y bacteriológico) y otras pruebas más específicas. Los estudios radiológicos de tórax y la ultrasonografía abdominal son muy útiles en el dengue hemorrágico, así como el electrocardiograma y el ecocardiograma, si se considera una posible afectación miocárdica.

Es importante destacar que el estudio serológico actualmente disponible y más utilizado para diagnóstico del dengue (IgM específica) no debe indicarse antes del 5to día y sí preferentemente a partir del 6to. No constituye esta prueba, por tanto, una ayuda al médico de asistencia para decidir conductas, pues el paciente puede agravar a partir del 3ro o 4to día. No obstante, es importante indicar estos estudios serológicos, pues el resultado de laboratorio completa el trípede diagnóstico junto con la clínica y la epidemiología. Las pruebas de laboratorio para identificar antígenos virales, en particular para identificar alguna de las proteínas no estructurales del virus dengue, están en proceso de validación e introducción en la práctica. El diagnóstico molecular, mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR), será útil en los casos a los que se les pueda realizar este estu-

dio según la disponibilidad de cada lugar, así como el cultivo viral para aislamiento e identificación.

¿VACUNAS CONTRA EL DENGUE?

No existe una vacuna contra el dengue. La complejidad de su desarrollo ha dependido de que se trata de cuatro virus diferentes, por lo que la vacuna debe ser tetravalente.

El primer gran problema ha sido identificar cuatro inmunó-

genos que den una respuesta inmunológica balanceada, que resulte protectora contra los cuatro virus simultáneamente. Existe también el peligro teórico de que una vacuna contra el dengue pudiera potencialmente causar el dengue hemorrágico y choque por dengue en los vacunados, debido al fenómeno de inmunoamplificación conocido como ADA.

A pesar de lo anterior, ha habido un progreso significativo en el desarrollo de candidatos vacinales en los últimos

años, lo que avizora la obtención en un tiempo relativamente corto, de una vacuna disponible comercialmente. Se trabaja en vacunas con virus vivos atenuados, distintos tipos de virus quiméricos (fiebre amarilla/dengue y dengue/dengue), virus completo inactivado, vacunas DNA y vacunas de subunidades (Cuadro 3). Algunos de estos proyectos están ya en ensayos clínicos fase II.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Guzmán M, Kourí G, Díaz M, Llop A, Vázquez S, González D, Castro O y col. Dengue, one of the great emerging health challenges of the 21st century. *Expert Rev Vaccines* 2004;3(5):511-520.
2. Gubler D. The emergence of epidemic dengue fever and dengue hemorrhagic fever in the Americas: a case of failed public health policy. *Rev Panam Salud Publica* 2005;17(4):221-224.
3. Calisher CH. Persistent emergence of dengue. *Emerg Infect Dis* 2005;11(5):738-739.
4. Martínez E. Dengue. En: *Infectología Clínica Pediátrica* (González-Saldaña N, Torales Torales AN, Gómez Barreto D, ed. Editorial Trillas, México, DF, 1997; p. 589-595.
5. Martínez E. Dengue. Ed Fiocruz, Rio de Janeiro, 2005. p. 93-174.
6. Martínez E. Dengue y dengue hemorrágico: aspectos clínicos. *Salud Pública Mex* 1995;37(Suppl.):29-44.
7. Martínez E. La prevención de la mortalidad por dengue: un espacio y un reto para la atención primaria de salud. *Rev Panam Salud Pública* 2006;20(1):60-74.
8. Martínez E, Velázquez JC. Dengue. En: Ruza F (ed). *Tratado de Cuidados Intensivos Pediátricos*, 3ra edición, Capitel-Norma Ediciones, Madrid, España 2002; p. 1760-1764.
9. Harris E, Pérez L, Pheres CR, Pérez M de L, Idiaquez W, Rocha C y col. Fluid intake and decreased risk for hospitalization for dengue fever, Nicaragua. *Emerg Infect Dis* 2003;9(8):1003-1006.
10. Azevedo MB, Kneipp MB, Baran M, Araújo Nicolai CC, Caldas D, Fernández SR, y col. O previsível e o prevenível: mortes por dengue na epidemia carioca. *Saúde em Foco/Informe Epidemiol Saúde Coletiva* (Rio de Janeiro) 2002;24:65-80.
11. Hombach J. Initiative for Vaccine Development World Health Organization. WHO support to public health vaccines Status and challenges in dengue vaccine development. *IPK 2005. Dengue Course*, Havana, Cuba.

Abstract

The world-wide prevalence of dengue has dramatically increased during the last years. In America, the number of sick people has been continuously increasing due to the unusual proliferation of the vector. Dengue viral complex consists of four serotypes which can only infect human beings and superior apes. The resulting infection can be clinically silent or cause a disease of varied intensity which can develop in a short period of time till its most serious form, hemorrhagic dengue and shock. To carry out an adequate study of the patients you need the contribution of clinic, epidemiology and specific lab tests.

Key words: dengue, hemorrhagic dengue, *Aedes Aegypti*.