

El dengue como problema de salud pública

Dr. Alfredo Seijo*

Introducción

El dengue (del idioma africano swahili: *Ki denga pepo*: enfermedad súbita causada por malos espíritus),¹ es conocido en América desde fines del siglo XVIII. Produjo epidemias extensas en el Caribe y ciudades costeras del sudeste de los Estados Unidos en el siglo XIX, hasta convertirse en un problema mundial en el siglo XX, no sólo por su dispersión a vastas regiones de todos los continentes sino por la aparición de su forma clínica grave: el dengue hemorrágico (DH) con extravasación plasmática. El dengue grave implica internación, cuidados intensivos y la posibilidad de muerte, condiciones que suelen alterar no sólo los sistemas de salud, sino a toda la sociedad.

Si se observan los mapas de distribución del dengue en las Américas (*Gráfico 1*), existe una progresión a partir de la década del 50 desde el Caribe al resto de los países hasta llegar a fines del siglo XX a la República Argentina.

Con excepción de algunos pocos casos comunicados de transmisión vertical,^{2,3} el dengue es una típica enfermedad vectorial, transmitida por el mosquito *Aedes aegypti*. El conocimiento de la biología del vector (*Tabla 1*), así como de los factores que facilitan su mantenimiento y dispersión, constituye actualmente la principal herramienta para analizar la situación epidemiológica y promover las medidas de prevención y control.

Situación epidemiológica

En la década del 90 se notificaron epidemias de dengue y dengue hemorrágico en países de África, Oceanía, América y Asia. El sudeste asiático atraviesa desde hace varios años una situación incontrolable de hiperendemicidad (circulación simultánea de varios serotipos) con epidemias de varios cientos

de miles de casos anuales (en 1998: Vietnam 234.866 casos; Indonesia 71.000 casos). Se considera que la población mundial en riesgo de contraer dengue supera los 2.000 millones de personas; se infectan anualmente entre 80 a 100 millones, se hospitalizan 500 mil, fallecen 25 mil personas⁴ y es la décima causa de muerte debida a enfermedades infecciosas. La población más afectada es la pediátrica, pero en los últimos años, en América se ha revertido en parte esta situación.

En este continente se observa un incremento de casos muy marcado: en 1984

TABLA 1: *Características biológicas de Aedes aegypti*

- La hembra de *Aedes aegypti* debe alimentarse con sangre humana para realizar la ovipostura.
- La mayor actividad la realiza en horas de la mañana y al caer la tarde.
- La reacción local en el sitio de la picadura, es mínima o nula, por lo cual puede pasar desapercibida.
- La ovipostura y por lo tanto todo el período larvario (acuático) hasta la etapa final de transformación en individuo adulto (alado) se realiza en pequeñas colecciones de agua domiciliaria. Puede durar de 5 días a varias semanas de acuerdo a las condiciones ambientales.
- Posee una gran versatilidad para buscar sitios de ovipostura cercanos al hombre.
- En condiciones adversas los huevos embrionados sobrevivirán varios meses hasta más de un año. Cuando el nicho ecológico sea favorable, se producirá la eclosión del embrión.
- En Buenos Aires la actividad del mosquito comienza en octubre y puede prolongarse hasta junio.

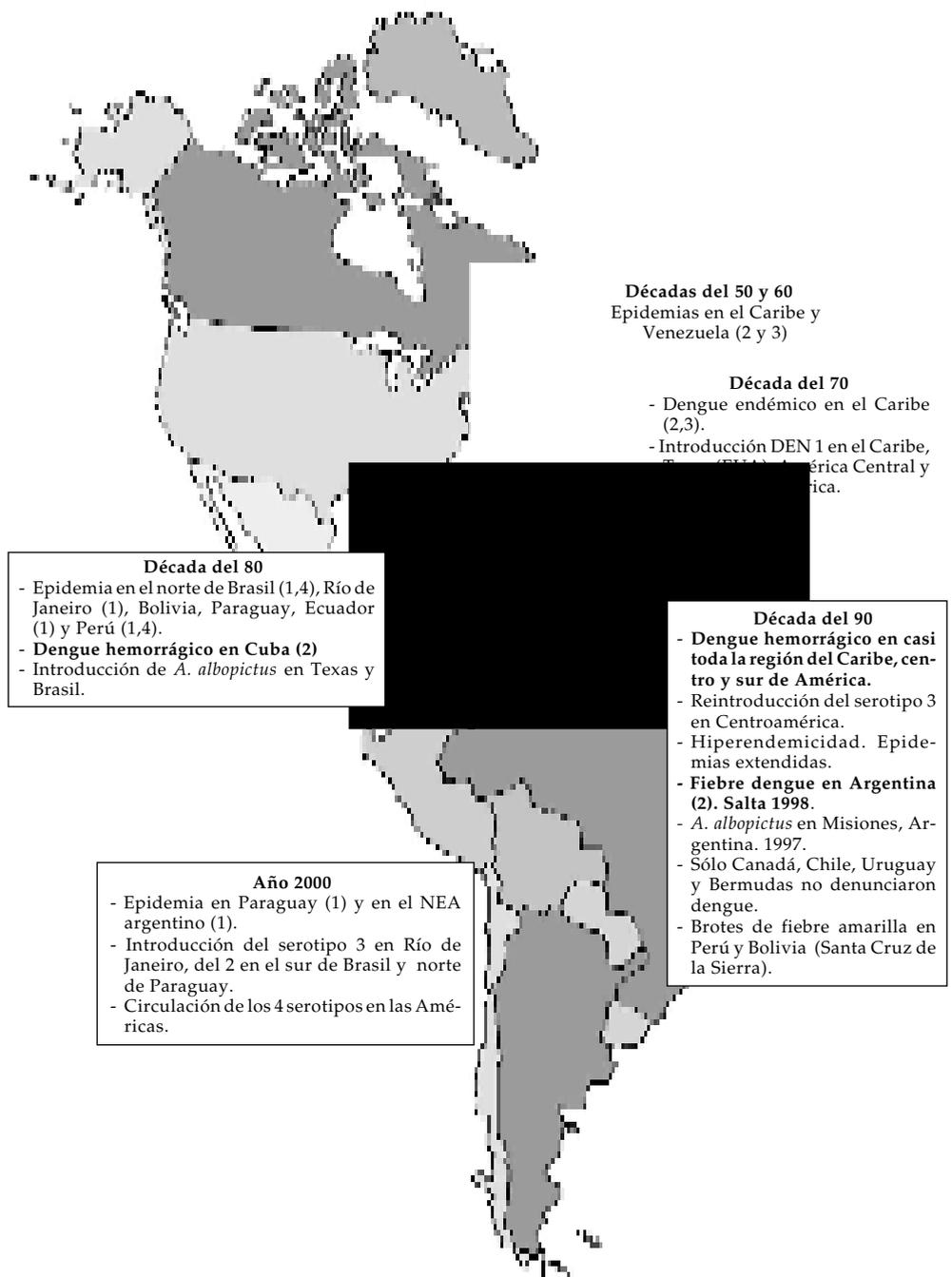
* Dpto. de Zoonosis, Hospital FJ Muñiz. Ciudad de Buenos Aires. Argentina.

Correspondencia: Uspallata 2272 (1282) Ciudad de Buenos Aires. seijo@intramed.net.ar

se notificaron 40.000 casos, en 1991 más de 388.000⁵ y, en 1998, 730.000, el año con más casos notificados hasta el momento (en 2000 la información oficial de la Organización Panamericana de la Salud indicaba 368.000 casos). Estas cifras corresponden a casos notificados, muy inferiores a los casos rea-

les de infectados, que pueden ser de 5 a 10 veces más elevados. A partir del primer brote americano de DH que afectó a Cuba en 1981, también se observó esta progresión: en el decenio 1980-89 se produjeron 13.235 casos, de los cuales 10.312 correspondieron a la epidemia de Cuba. En la

GRÁFICO 1. Progresión de la fiebre dengue, dengue hemorrágico y fiebre amarilla en las Américas en el siglo XX y comienzos del XXI (entre paréntesis los serotipos virales)



década 1990-99 se informaron unos 45.000 casos. Además de este aumento constante en la incidencia, se observa también que más países se enfrentan al dengue grave. En la última década, 25 países de América notificaron DH; el 96% de los casos provino de Colombia, Nicaragua, México, Venezuela y Cuba (esta vez con sólo 205 casos).⁵ La tasa de letalidad en este continente es del 1,3%, pero puede variar en distintos años y regiones, por ejemplo México, con 8,1% en 1995 (OPS-OMS). Esta dispersión también se observa en la relación casos DH/casos de dengue, que puede ser de 1/6 (Venezuela 1995) a 1/5.134 (Costa Rica, 1995),⁵ dependiendo de múltiples factores como la historia de los serotipos circulantes, la susceptibilidad de la población y la abundancia del vector.

En América circulan los cuatro serotipos virales. En la mayoría de los países se observa la circulación simultánea de tres serotipos y en algunos cuatro. Esta característica de hiperendemicidad condiciona el desarrollo del DH.

Con excepción de Chile, Canadá y Bermudas, el resto de los países de América está infestado con *Aedes aegypti*. Estos tres países y Uruguay –que tiene circulación del vector– son los cuatro estados americanos que no denunciaron casos autóctonos. La abundancia del vector, medida con los índices domiciliario y de Breteau (número de domicilios infectados y número de recipientes positivos cada cien domicilios inspeccionados, respectivamente) muestra en general el fracaso de los planes de control del vector, además de la complejidad de factores que concurren en su mantenimiento y dispersión urbana. Por otro lado, superan con creces el nivel considerado de riesgo para la transmisión de la fiebre amarilla.

El vector principal es *Aedes aegypti*, causante de la casi totalidad de los casos. Sin embargo, está comprobado que *Aedes albopictus* es un vector eficiente de los cuatro serotipos virales (en condiciones de laboratorio, ejemplares americanos fueron competentes para los cuatro serotipos),^{6,7} a lo que se agrega la posibilidad de transmisión vertical (transovárica),^{8,9} con lo cual el ciclo de circulación viral en una región podría existir sin la infección humana. Esto puede cambiar en un futuro –y en forma

drástica– la epidemiología de la enfermedad. Por sus hábitos rurales/urbanos, *A. albopictus* es un vector adecuado para intermediar entre los ciclos selvático y urbano de la fiebre amarilla (en el ciclo selvático los vectores de fiebre amarilla son mosquitos del género *Haemagogus*). Compite con éxito con *A. aegypti*, mostrando un área de circulación mundial más amplia por su mayor resistencia a factores climáticos. Ha sido comprobado su papel en la transmisión natural del dengue en Asia.^{10,11} *A. albopictus*, al igual que *A. aegypti*, no son mosquitos americanos. Fueron introducidos desde África (siglo XVII o XVIII) y Asia (siglo XX), respectivamente. *A. albopictus* se encontró en forma permanente en Texas, Estados Unidos, en 1985; en Brasil en 1986 y a partir de 1993, en República Dominicana y México.^{12,13} A partir de su rápida distribución por Brasil, fue hallado en la provincia de Misiones en 1997 (Comunicación del Dr. Nicolás Scheweigmann).

Otros vectores, menos importantes en la transmisión de la enfermedad, han sido señalados en distintas regiones¹⁴ (no en nuestro país), sin embargo hasta el momento *Aedes aegypti* causa la casi totalidad de los casos y sobre él deben dirigirse los esfuerzos de control.

Situación epidemiológica en Argentina y países limítrofes

Las últimas epidemias de dengue en Argentina de 1916¹⁵ y 1926,¹⁶ que afectaron la región mesopotámica, tuvieron su origen en Paraguay, pero no llegaron a la ciudad de Buenos Aires, a pesar de la circulación de *Aedes aegypti*, presente desde por lo menos la primera epidemia de fiebre amarilla en 1858, hasta la última en 1896.¹⁷ De manera similar, la epidemia de dengue en Paraguay y los brotes en el nordeste argentino del verano de 2000 tampoco produjeron un brote en Buenos Aires.

En 1998 se produjo un brote en la región subtropical de la provincia de Salta, con más de 800 casos clínicos de dengue clásico,¹⁸ causados por el serotipo DEN 2. Hay indicios serológicos de la ocurrencia anterior de casos autóctonos en esa región.¹⁹

Desde fines de 1999 hasta abril de 2000, Paraguay presentó una epidemia de probablemente varios cientos de miles de ca-

sos. La Organización Panamericana de la Salud (OPS) comunicó una tasa de incidencia de 441,81 por 100.000 habitantes, muy superior a los Estados que presentaban la mayor incidencia en igual período (Ecuador le siguió con 166,31). El serotipo responsable de la epidemia fue DEN 1, que estuvo circulando previamente en la región. El último brote de Paraguay en 1988²⁰ y del sudeste de Brasil en 1986²¹ fue causado por DEN 1 y todos los casos se informaron como fiebre dengue. La circulación del mismo serotipo explicaría porqué no se registraron casos de DH. Sin embargo la situación en los próximos años puede cambiar por la introducción desde el norte de Brasil del serotipo DEN 2. Este serotipo fue la causa de epidemias extendidas a partir de la década del 90: 197.000 casos en 1997, 530.000 en 1998, 184.000 en 2000,²¹ pero con circulación simultánea de los dos serotipos en varios estados, lo que produjo DH. La magnitud de una epidemia de dengue y los trastornos que produce en la sociedad sólo se perciben ante la misma. En 1997, el municipio de Natal (capital de Río Grande do Norte, población 720 mil habitantes) padeció una epidemia con 14.209 casos notificados, de los cuales 27 se clasificaron como DH con una letalidad del 20%.²² En el transcurso de 2001, Brasil notificó 340.000 casos.²³ Si se comparan los casos y los muertos por dengue hemorrágico con el brote de 1998, la situación es mucho más grave: 528.000 casos en 1998, 340.000 a septiembre de 2001, pero 105 casos de dengue hemorrágico en 1998 contra 508 en igual período de 2001, con 10 y 23 óbitos respectivamente. Trescientos de los casos graves sucedieron en Río de Janeiro donde se introdujo el serotipo 3,²³ hecho novedoso en la región (previamente circularon los serotipos 1 y 2).²⁴ El impacto sobre el turismo en Río de Janeiro puede afectar la economía en varios millones de dólares.

En coincidencia con la epidemia de Paraguay,²⁵ se registraron dos brotes en el nordeste argentino, en las provincias de Misiones (158 casos) y de Formosa (181 casos) de fiebre dengue (DEN 1). Otras provincias notificaron casos sumando un total de 471,²⁶ pero el verdadero número de infectados es mayor, habida cuenta de las formas clínicas no detectadas por el siste-

ma de salud. Las grandes ciudades de la Argentina estuvieron en serio peligro de epidemia dado el intenso tránsito de personas y población migrante que existe en éstas. Un estudio²⁷ indicó que el 68,4 % de los pacientes que arribaron a Buenos Aires provenientes de Paraguay, con dengue confirmado por laboratorio, lo hicieron en período de viremia. Para ese período (primer trimestre de 2000) el índice de Breteau en Buenos Aires era mayor a 40% en la Capital Federal y entre 30 y 80% en el conurbano bonaerense (informe del Departamento de Zoonosis del Ministerio de Salud de la Nación).

A fines de los '80, Bolivia tuvo epidemias por DEN 1²⁰ pero en la década siguiente circuló DEN 2,²⁸ que se introdujo en la frontera noroeste argentina en 1998. Una preocupación de la salud pública en esa región es la posibilidad de urbanización de la fiebre amarilla. En las últimas décadas se observó un incremento sustancial de casos: 1.212 en el período 1970-79, 1.625 entre 1979 y 1989, siendo el 80% originarios de Bolivia y Perú.⁵ En 1995, este último país registró un brote de magnitud: 510 casos con una letalidad del 38%. En 1999 se produjeron 71 casos en el departamento de Santa Cruz de la Sierra (frontera noroeste de Argentina) con una letalidad del 52%. Un estudio realizado²⁹ reveló que 51 de esos casos correspondieron a un brote selvático ocurrido entre enero y abril, que además existió riesgo de urbanización de la enfermedad por la alta infestación de *Aedes aegypti* y que la clasificación de algunos casos no era claramente selvática.^{29,30} En junio de 2001, Brasil informó una epizootia de fiebre amarilla en monos en el estado de Río Grande do Sul, que habría comenzado en marzo. Existió confirmación oficial de presencia de virus de fiebre amarilla en mosquitos *Haemagogus* en un municipio del estado de Río Grande. A partir de estos acontecimientos se inició tanto en Brasil como en nuestro país (Corrientes y Misiones), un plan de vacunación a la población del área, y vigilancia clínica, virológica y entomológica, que incluyó una muestra en monos *Alouatta caraya* en la provincia de Corrientes.³¹ El análisis de estos hechos indica que la región está en riesgo de fiebre amarilla urbana.

De estos datos surge que: 1) en Argentina han circulado dos serotipos en forma independiente: el DEN 1 en el nordeste y DEN 2 en el noroeste; 2) de acuerdo con la patogenia admitida para el DH, esa población está expuesta a la enfermedad si cambia el serotipo circulante, evento probable dada la situación en los países vecinos; 3) asentamientos humanos de población migrante en las grandes ciudades están en igual riesgo si adquirieron la infección en su país de origen; 4) la nacionalidad de esa población no es homogénea, predominando habitantes oriundos de Bolivia, Paraguay y en menor número Perú, lo cual condiciona distintos tipos de inmunidad serotípica; 5) el alto tránsito de personas desde regiones con transmisión de dengue (turismo y migraciones) puede provocar un brote extendido en los grandes conglomerados humanos donde se detectó *A. aegypti*; 6) la baja incidencia de casos como viene sucediendo en 2001 puede obedecer a múltiples factores que hacen a la transmisión del dengue,³² pero de ninguna manera interpretarse como una tendencia futura y, 7) la posibilidad de volver a tener brotes de fiebre amarilla urbana y de fiebre amarilla selvática (último brote en Argentina en 1966).

El vector se ha dispersado en las zonas más pobladas de la Argentina, con una distribución que abarca 14 de las 23 jurisdicciones argentinas, incluida la Ciudad de Buenos Aires.

Patogenia y manifestaciones clínicas

La viremia se produce desde 48 horas antes de la aparición de los síntomas hasta cinco días después, período crítico para mantener el ciclo de transmisión. La incubación es breve: desde dos a siete días. Una vez infectado, el paciente puede desarrollar las siguientes situaciones clínicas: 1) no presentar sintomatología pero sí respuesta inmunológica: infección sin enfermedad asociada; 2) enfermedad indiferenciada; 3) dengue clásico (fiebre "rompe huesos") con hemorragias o sin ellas; y, 4) dengue grave (dengue hemorrágico) con shock hipovolémico o sin él. En las cuatro situaciones el paciente queda condicionado para desarrollar dengue grave ante una futura reinfección heterotípica.

La enfermedad indiferenciada se caracteriza por fiebre (en general no supera los 38° C axilar) y discretas manifestaciones que incluyen mialgias, cefalea, astenia, anorexia, en ocasiones odinofagia, malestar abdominal, estado nauseoso, constituyendo un cuadro clínico difícil de diferenciar de estados febriles de variada etiología, autolimitados y que no afectan el estado general. Debe sospecharse la posible infección por virus dengue en estos casos no característicos, en aquellas personas provenientes de áreas con transmisión de la enfermedad y que no tienen síntomas catarrales. La recuperación es rápida y no existe astenia residual. Los síntomas pueden ser tan escasos como sólo fiebre de 24 horas de duración,³³ por lo que es importante valorar los antecedentes epidemiológicos. Es difícil cuantificar la incidencia de esta forma clínica en un brote epidémico, ya que tiene un bajo diagnóstico.

La fiebre dengue, dengue clásico o fiebre "rompe huesos" presenta, por el contrario, una signosintomatología florida, con algunos elementos muy sugestivos para el diagnóstico. La hipertermia es de comienzo brusco, con registros de 39° y 40° C. Algunos pacientes manifiestan malestar general 24 horas antes de la hipertermia. Se describe una secuencia bifásica, con doble curva febril separada por 24 a 48 horas de apirexia, pero no es la forma habitual de presentación. La fiebre puede persistir hasta dos semanas, pero con curva declinante.

Las mialgias son constantes y afectan a casi todos los grupos musculares, limitando la actividad normal. Son particularmente intensas en la musculatura de los ojos, a tal punto que el paciente privilegia esta localización cuando relata sus síntomas. La cefalea, también constante, agrava este dolor. Son frecuentes las artralgiás de grandes y pequeñas articulaciones, pero no es habitual encontrar signos de artritis. Esta forma de inicio carece de signos y síntomas de afección de la vía aérea superior. De hecho, la ausencia de rinitis es muy importante para diferenciar esta fiebre de aquellos cuadros causados por virus respiratorios (influenza, parainfluenza, adenovirus, sincicial respiratorio etc.) con los cuales suele confundirse. La odinofagia, referida por algunos pacientes, debe valorarse con cuida-

do: es la manifestación del enantema viral y no tiene las características semiológicas de una faringitis bacteriana o viral (no se observan exudados y el eritema faucial no es intenso, tampoco existe repercusión marcada de los ganglios regionales y no se asocia a catarro de vía aérea).

Las manifestaciones digestivas (náuseas, vómitos, dolor abdominal y diarrea) son citadas con distinta frecuencia.^{1,34,35} La diarrea puede estar presente hasta en el 30% de los casos,³³ lo que puede llevar al diagnóstico erróneo de "gastroenteritis".

Un hecho clínico importante en el diagnóstico es la aparición del exantema (en el 50% de los pacientes), que además tiene dos particularidades notables: es muy pruriginoso y presenta un marcado signo de vitropresión, lo cual revela su carácter congestivo. El exantema puede ser muy fugaz o persistir varios días, adoptar una configuración morbiliforme, escarlatiniforme o de ambos tipos, con afectación de palmas y plantas. En los primeros días puede aparecer una erupción y en la segunda fase un exantema de mayor duración e intensidad, pero lo habitual es que se conforme con los primeros síntomas y persista hasta la declinación de la fiebre.

La hiperemia conjuntival (20 a 50% de los pacientes) es la expresión de la vasculitis subyacente.

En el dengue clásico pueden observarse hemorragias entre el 8 y 43% de los pacientes.³⁶⁻³⁸ petequias, epistaxis, metrorragia, con trombocitopenia o sin ella, con prueba del lazo positiva o negativa. En la casi totalidad de los casos son autolimitadas y de poca trascendencia hemodinámica. La presencia de hemorragias no es suficiente para clasificar un caso como dengue grave o dengue hemorrágico, ya que esta definición necesita del desarrollo del mecanismo de extravasación plasmática, como se verá más adelante.

Los hallazgos de laboratorio más frecuentes son: leucopenia con linfomonocitosis, elevación muy moderada de aspartato aminotransferasa^{33,34} sin hiperbilirrubinemia y trombocitopenia, en general no menor a 50.000/ml.

La convalecencia en el dengue clásico puede durar varias semanas por la astenia y las mialgias residuales.

Los diagnósticos diferenciales más comunes incluyen: leptospirosis, paludismo, enfermedades exantemáticas, fiebres inespecíficas de etiología viral, gastroenteritis, etc. dependiendo de la epidemiología de cada enfermo. La forma febril no icterica de la leptospirosis y la fase prodrómica del síndrome de Weil presentan similitudes clínicas; sin embargo, el dolor retroorbital, las artralgiyas francas y el exantema pruriginoso están ausentes, con una respuesta leucocitaria distinta. La afección de la vía aérea superior distingue a las denominadas virosis respiratorias. Cuando afecta a la población pediátrica, el exantema suele confundirse con el sarampión; sin embargo, están ausentes los tres catarros típicos del mismo. Las adenomegalias, esplenomegalia y el curso atenuado de la rubéola bastan para diferenciar ambas enfermedades. El paludismo por *Plasmodium vivax*, presenta un área de superposición endemoepidémica en la frontera norte de la Argentina. Las formas febriles indiferenciadas del dengue pueden confundirse, pero la esplenomegalia caracteriza al paludismo. En pacientes provenientes de esta región es conveniente estudiar ambas enfermedades sistemáticamente. En la zona subtropical circulan, además, otros arbovirus, algunos estrechamente relacionados, como el virus San Luis (flavivirus), que pueden dar reacciones de laboratorio cruzadas.

El cuadro clínico de inicio del dengue grave es similar al descrito para el dengue clásico. En los primeros días, el curso de la enfermedad no presagia los acontecimientos posteriores. Alrededor del quinto día de iniciados los síntomas en los niños, y uno o dos días más tarde en los adultos, se manifiestan los signos clínicos que indican el desarrollo del dengue grave. Con el descenso de la temperatura reaparecen o se intensifican síntomas como el dolor abdominal, las náuseas y los vómitos, como así también los trastornos del sensorio, que al comienzo pueden ser imperceptibles. En los niños se cita con diferente frecuencia (entre el 45 y 91%) una hepatomegalia de instalación rápida,¹ que aparece también en los adultos más a menudo que en los casos de dengue clásico. Los pacientes pueden presentar ictericia por aumento de la

bilirrubina conjugada y elevación de transaminasas por diez, lo cual indica lesión hepatocelular.^{39,40} Luego del descenso de la fiebre aparecen las hemorragias: hematemesis, gingivorragia, epistaxis, metrorragia, hemorragias cutáneas y en sitios de punción venosa e intramuscular. El signo del lazo positivo anticipa las hemorragias. Se practica colocando en el antebrazo el manguito del tensiómetro, dejándolo a una tensión media por 3 minutos, para observar por debajo, la aparición de petequias (normal de 0 a 3 por cm²).

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 plasma por los capilares se traduce en el pasaje de agua, electrolitos y proteínas del compartimiento vascular a un tercer espacio: hidrotórax, ascitis, hidropericardio y en consecuencia hipovolemia con hemoconcentración.^{1,41,43}

El aumento del hematocrito (mayor al 20% del correspondiente a edad, sexo y antecedentes) es considerado un dato de valor para medir la hemoconcentración; sin embargo, puede estar influido por la pérdida concomitante de hematíes cuando el sangrado es abundante (cuando la relación Hto/Hb \cdot 3,5 = hemoconcentración) o por la reposición de líquidos. En este sentido es más sensible y precoz detectar una pequeña cantidad de líquido ascítico con una ecografía abdominal¹ o la presencia de derrame pleural. La magnitud de la extravasación y una inadecuada valoración del cuadro clínico pueden conducir al shock hipovolémico. La disminución de la tensión arterial diferencial produce un pulso de amplitud corta (filiforme) con taquicardia, signos de hipoperfusión periférica y central con estado confusional y signos lipotímicos. La diaforesis intensa y los vómitos incrementan la hipovolemia. De persistir el shock se llega a una fase irreversible, caracterizada por severos trastornos metabólicos y falla multisistémica. La coagulación intravascular diseminada no es un evento habitual, y si se presenta lo hace como manifestación premortem. En los últimos años se han realizado estudios para determinar el papel del virus en la génesis de la encefalitis o la encefalopatía⁴⁴ y la

miocardiopatía⁴⁵ que presentan algunos enfermos.

La extravasación plasmática es consecuencia de la liberación de sustancias vasoactivas (interleuquinas y otros mediadores químicos) que alteran la permeabilidad de los endotelios capilares. Este mecanismo es puesto en marcha ante una reinfección por virus dengue de un serotipo distinto al de la primoinfección. Los anticuerpos heterotípicos no actúan neutralizando al virus de reinfección. Por el contrario, existe un mayor reclutamiento y aumento de la replicación de las partículas virales, con una respuesta más intensa inmunomediada por los fagocitos mononucleados, que lleva a la liberación de las sustancias vasoactivas mencionadas.⁴⁶⁻⁴⁸ La teoría del refuerzo inmunológico ha sido comprobada por múltiples trabajos científicos y en terreno. En la fisiopatología del dengue hemorrágico intervendrían los siguientes mecanismos:⁴⁹ adherencia viral a los monocitos, posterior replicación dentro de los mismos y viremia amplificada; adherencia a otras estirpes celulares con muerte de las mismas por apoptosis; anticuerpos antidengue reaccionando en forma cruzada con el fibrinógeno, células endoteliales y plaquetas, ya sea en forma directa o a través del sistema del complemento; activación de linfocitos T citotóxicos y liberación de interleuquinas 1, 2, 7 y 8, interferón gamma, factor alfa de necrosis tumoral y otros mediadores químicos con propiedades vasoactivas. Existe una comprobación epidemiológica que indica la necesidad de circulación secuencial de por lo menos dos serotipos para el desarrollo de dengue hemorrágico en una región.⁵⁰ La epidemia de Cuba de 1981, por el serotipo 2, fue posterior a una causada cuatro años antes por el serotipo 1 y fue la primera en el continente en presentar casos de dengue hemorrágico. Veinte años después de la epidemia por serotipo 1, la nueva introducción del serotipo 2, causó un brote de dengue hemorrágico (1997).

Varios investigadores han señalado, además, otros factores en la génesis del dengue hemorrágico: a) individuales:⁵¹ es más frecuente en la raza blanca que en la negra, en niños y en mujeres. Afecta más a los bien nutridos y a personas con enfer-

medades crónicas como el asma y se ha relacionado con el antígeno mayor de histocompatibilidad; b) virales: se considera que diferencias en la estructura genómica⁵² se traducirían en cepas con distinta virulencia, especialmente las asiáticas. Otro factor crítico está dado por la carga viral infectante; c) medioambientales: son factores importantes, la densidad del vector, el grado de hacinamiento de la población, el nivel socioeconómico, las migraciones, el tipo de urbanización etc. Esto ha llevado a autores cubanos⁵³ a formular la hipótesis integral de la patogenia del dengue grave.

La letalidad del dengue hemorrágico tiene relación con el grado de alerta y entrenamiento del sistema de salud para detectar el caso probable de dengue hemorrágico y la conducta médica a seguir.

En el dengue grave, el ascenso del hematócrito se utiliza como seguimiento para evaluar el grado de hipovolemia, con las limitaciones señaladas. La extravasación causa hipoproteïnemia. La trombocitopenia es constante y el grado de disminución es paralelo a la severidad del cuadro. La causa de la trombocitopenia, así como de los sangrados es multifactorial:⁴⁹ complejos inmunes que alteran el trombocito, depresión medular transitoria, fijación y penetración del virus dengue a las plaquetas con alteración morfológica y funcional de las mismas, anticuerpos antifibrinógeno (el fibrinógeno guarda similitud en su estructura molecular con la glucoproteína viral de envoltura E), alteración de los endotelios etc. La depresión medular transitoria se expresa por la leucopenia.

TABLA 2. Diagnósticos diferenciales del síndrome de fiebre hemorrágica en las Américas. Causas habituales

| | Parámetros clínicos y epidemiológicos a valorar |
|--|--|
| Meningococemia | Rápida progresión a CID. Meningitis purulenta (EP-) ⁴ |
| Leptospirosis (síndrome de Weil) | Exposición. Nefropatía, ictericia, meningitis a LCR claro, leucocitosis/neutrofilia, VSG elevada. (EP-) |
| Fiebres hemorrágicas por arnavirus (FHA, FHB, FHV, FHB) ¹ | Zona endémica. Predominio de hemorragias sobre extravasación plasmática. (EP+/-) |
| Rickettsiosis | Procedencia. ⁵ Exposición a garrapatas. Púrpura con necrosis dérmica, leucocitosis/neutrofilia. (EP-/?) |
| Formas graves por CMV y EB ² | Evolución progresiva y curso más prolongado. (EP-) Linfomonocitosis persistente. Linfomonocitos activados. |
| Fiebre amarilla | Procedencia. Agresión hepática marcada. (EP+/-) |
| Paludismo por <i>P. falciparum</i> | Procedencia. Esplenomegalia. Frotis sanguíneo. (EP-) |
| FHSR ³ | Procedencia. Nefropatía, leucocitosis/neutrofilia con linfomonocitos activados. (EP+) |
| Hemorragias no infecciosas: Púrpuras trombocitopénicas Púrpuras no trombocitopénicas Enfermedades oncohematológicas | Ausencia de fase prodrómica y de cronología infecciosa, aun con paciente febril. (EP-) |
| Fiebres hemorrágicas importadas: FHSR, del valle del Rift, Ebola, Crimea-Congo, etc. | Procedencia (EP +) |

¹ FHA, FHB, FHV, FHB: fiebre hemorrágica argentina, boliviana, venezolana y brasileña respectivamente.

² CMV y EB: citomegalovirus y virus de Epstein Barr.

³ FHSR: fiebre hemorrágica con síndrome renal por hantavirus, serotipos eurasiáticos. Existen evidencias de circulación del serotipo Seoul en las Américas.

⁴ EP: extravasación plasmática, mecanismo observado básicamente en las fiebres virales, especialmente por virus Dengue y Hantavirus.

⁵ Rickettsiosis símil fiebre manchada por *R. rickettsii* han sido reconocidas por el momento sólo en el noroeste argentino (NOA).

Los diagnósticos diferenciales del dengue hemorrágico figuran en la *Tabla 2*.

Criterios de internación y tratamiento^{1,54}

- 1) Valorar antecedentes de exposición a virus dengue.
- 2) Considerar en el período crítico, entre el tercero y el sexto días de iniciada la fiebre según la edad, los síntomas de alarma ya comentados.
- 3) Si son positivos hospitalizar:
 - a) con hemorragias pero sin signos de extravasación plasmática: medidas de sostén (hidratación oral o parenteral según el grado de deshidratación) o transfusión de sangre total o concentrado de plaquetas según el hematocrito y el recuento de plaquetas. El paciente puede estar en una unidad de observación.
 - b) con signos de extravasación y sin shock: administración de solución salina con agregado de glucosa (concentración final: 5%) o Ringer lactato, considerando el estado del paciente como una deshidratación moderada. Los aportes se manejan de acuerdo al hematocrito, el estado de hidratación y la sintomatología general. Puede permanecer en una unidad de observación. Las hemorragias profusas o un descenso brusco del hematocrito (indicando una hemorragia visceral no visible) son indicaciones de reposición con sangre fresca.
 - c) Extravasación y shock: reposición rápida de líquidos a razón de 20 ml/kg peso. Además de las soluciones anteriores pueden utilizarse: plasma, dextrán al 10% o albúmina humana. No hay experiencia documentada con poligelatinas o almidones isotónicos, pero teóricamente podrían ser utilizados.¹ Se interna al paciente en unidad de cuidados intensivos.

El fenómeno de extravasación es autolimitado y dura entre 24 y 48 horas en el 85% de los pacientes, período en el cual se deberá tener cautela en la administración de líquidos para compensar el estado hipovolémico, toda vez que se haya intentado con el aporte rápido de soluciones cristaloides o coloides. Esto tiene una enorme importancia, ya que aun administrando líquidos

con alto poder osmótico, se produce igualmente el pasaje al tercer espacio, aumentando aún más su presión osmótica, cuyo resultado es el incremento de la hipovolemia. La reaparición de ascitis, edema pulmonar o persistencia del shock con hematocrito elevado o su incremento deberá replantear la dosificación de las soluciones parenterales.

Como antitérmicos se utiliza el paracetamol y en casos críticos y como excepción, la dipirona. Se contraindica la aspirina y se deberá tener cuidado con la automedicación y el exceso de antitérmicos o antiinflamatorios ya que pueden causar hemorragia digestiva.

No se demostró eficacia con el uso de corticoides como reguladores del mecanismo inmunomediado, o de agentes antivirales como la ribavirina. Según algunos autores, el alfa-interferón administrado en la fase febril o de viremia mejoraría la evolución y disminuiría las complicaciones.¹

Diagnóstico

Se deberá considerar caso probable de dengue a toda persona que presente como mínimo fiebre, sin causa aparente (por ejemplo, afección de la vía aérea) y que provenga (en la última semana) de una región con transmisión de dengue. La odinofagia o síntomas gastroenteríticos son compatibles con el diagnóstico. De acuerdo a la signosintomatología se clasificará como dengue clásico o como fiebre indiferenciada. Cuando el paciente procede de un área donde no se conoce transmisión autóctona de dengue, pero existe circulación de *Aedes aegypti*, el diagnóstico no tiene la misma probabilidad que en el caso anterior. En esta situación, es igualmente útil descartar el diagnóstico por laboratorio, una forma de realizar la vigilancia de la enfermedad.

Es importante considerar el antecedente de reinfección, dada la patogenia del dengue hemorrágico, especialmente en poblaciones migrantes provenientes de países que han padecido dengue o turistas con igual característica. Se debe recordar que las formas asintomáticas son muy frecuentes y que predisponen por igual al dengue hemorrágico, por lo que interesa indagar la procedencia o permanencia en una región y no un posible antecedente de

enfermedad compatible. Para el diagnóstico de la forma grave, se evaluará al paciente en la etapa crítica buscando los signos clínicos y de laboratorio ya comentados.

Para el diagnóstico de laboratorio se utiliza en nuestro país, como técnica de rutina, la detección de IgM por algunos de los métodos de enzimoimmunoensayo (ELISA).^{55,56} Como los anticuerpos aparecen al quinto día de iniciados los síntomas, un resultado negativo antes de ese lapso no descarta el diagnóstico y se deberá realizar una segunda muestra. Si ésta se toma luego de las dos semanas y antes de los dos meses, su negatividad prácticamente excluye el diagnóstico. Los diferentes equipos en uso varían su sensibilidad y especificidad. Dentro de los primeros días de enfermedad es posible aislar el virus del suero del paciente o detectar material genómico del virus por técnica de transcriptasa inversa seguida de reacción en cadena de la polimerasa (RT-PCR).⁵⁷ Finalmente, con técnicas histoquímicas puede marcarse el virus en distintos tejidos.

Dado que existen reacciones cruzadas con otros flavivirus, no se considera caso confirmado una IgM positiva o una PCR-RT positiva.⁵⁸ Sin embargo, un paciente con clínica y epidemiología que sugieren dengue y con IgM o PCR positivas, razonablemente debe ser considerado como caso de dengue.

Es confirmatorio el hallazgo de seroconversión (muestra de período agudo y de convalecencia) para IgG con técnica de inhibición de la hemaglutinación (IHA), ELISA o neutralización (NT); el aislamiento viral o la marcación en tejidos. La NT es una técnica específica, que en una infección primaria permite determinar si los anticuerpos hallados corresponden a virus dengue o a otro flavivirus y en ese caso, qué serotipo está involucrado.⁵⁸

Para aislamiento del virus o para PCR se recomienda obtener suero antes del quinto día y refrigerarlo (sirve también para la serología) pero luego de las 72 horas de obtenido conviene congelarlo a -60°C . Igual procedimiento de congelación se realiza en casos de biopsias o tejidos de autopsias como hígado, pulmón, bazo, corazón, donde también puede recuperarse el virus. Las

muestras para marcación histoquímica se guardan en formol con buffer fosfato o se incluyen en parafina.

Prevención

Se basa en el control integrado del vector, ya que no existen vacunas disponibles, aunque sí en etapas avanzadas de experimentación.⁵⁹

El control del vector es una estrategia de salud pública donde se integran diversos métodos.⁵⁴ En forma resumida consisten en: 1) saneamiento ambiental; 2) control químico utilizando larvicidas organofosforados como el temephos o insecticidas para el rociado focal y perifocal o para el rociado espacial, del tipo de los organofosforados o piretroides. El rociado espacial con máquinas especiales, mochilas o incluso aéreo es una eventualidad excepcional, que se reserva en caso de epidemia para bajar la población de mosquitos adultos. Contrariamente a lo que se supone, es de baja efectividad (pero muy espectacular) y no afecta a las larvas; 3) control biológico, cuyo espectro abarca desde el sembrado de *Bacillus thuringiensis* en colecciones de agua, que actúa matando las larvas del vector por acción de una toxina del soma bacteriano, hasta la siembra de artrópodos (pulgas de agua) que se alimentan de las larvas, o la manipulación genética para alterar la descendencia del vector.

Todas estas medidas requieren de voluntad política y activa participación comunitaria.

A juzgar por la progresión de la enfermedad en casi todo el mundo, es indudable que las medidas de lucha antivectorial han fracasado en todos los países, con excepciones que sólo confirman la generalización anterior. La falta de éxito no es sólo un problema de presupuesto, como lo demuestra Brasil, sino de hechos muy complejos que tienen relación con la sociedad y la cultura humana. *Aedes aegypti* convive estrechamente con el hombre. Por tal razón, el descuido de políticas ambientales, la crisis socioeconómica, los fenómenos migratorios asociados a urbanizaciones precarias, el cambio climático global, por citar algunos ejemplos, pueden ser señalados como responsables de esta realidad. z

BIBLIOGRAFÍA

1. Martínez Torres E. Dengue y dengue hemorrágico. Buenos Aires: Martínez Torres y Laboratorio Elea, 1998.
2. Thaithumyanob P, Thisyakorn U, Deerojnawong, Inni BL. Dengue infection complicated by severe hemorrhage. Clin Infect Dis 1994; 18:248-49.
3. Chye JK, Lim CT, Ng KB, Lim JM, George R, Lam Sk. Vertical transmission of dengue. Clin Infect Dis 1997; 25:1374-77.
4. Gubler DJ. Dengue and dengue hemorrhagic fever. Clin Microbiol Rev 1998; 11:480-96.
5. Pinheiro FP. Epidemiología y prevención del dengue y la fiebre amarilla en las Américas. En: Asociación Argentina de Zoonosis (eds.). Temas de Zoonosis y Enfermedades Emergentes. Buenos Aires 1998:314-7.
6. Scheweinmann N, Boffi R. *Aedes aegypti* y *Aedes albopictus*: situación entomológica de la región. En: Asociación Argentina de Zoonosis (eds.). Temas de Zoonosis y Enfermedades Emergentes. Buenos Aires, 1998:259-63.
7. Gubler DJ, Rosen L. Variation among geographic strains of *A. albopictus* in susceptibility to infection with dengue viruses. Am J Trop Med Hyg 1976; 25:318-25.
8. Rosen L, Shroyer DA, Tesh RB, Freier JE, Lien JC. Transovarial transmission of dengue viruses by mosquitoes: *Aedes albopictus* and *Aedes aegypti*. Am Trop Med Hyg 1983; 32:1108-19.
9. EricHull B, Tikasingh E, Martínez R. Natural transovarial transmission of dengue 4 virus in *Aedes aegypti* in Trinidad. Am J Trop Med Hyg 1984; 33:1248-50.
10. Rudnick A, Chan YC. Dengue 2 virus in naturally infected *Aedes albopictus* mosquitoes in Singapore. Science 1965; 149:638-9.
11. Estrada-Franco JG, Craig Jr GB. Biología, relaciones con enfermedades y control del *Aedes albopictus*. Cuaderno Técnico N° 42. Washington. Organización Panamericana de la Salud, 1995.
12. Organización Panamericana de la Salud. *Aedes albopictus* en las Américas. 99ª Reunión del Comité Ejecutivo del Consejo Directivo de la OPS. Washington DC: OPS, 1987.
13. Rai KS. *Aedes albopictus* in the Americas. Annu Rev Entomol 1991; 36:459-84.
14. Fuentes O, López R, Marquetti MC, Lugo J. Presence of *Aedes* (*Gimnometopa*) *mediovittatus* in Cuba: a new factor to be considered in the national campaign to eradicate dengue. Bull Pan Am Health Org 1992; 26:911-14.
15. Gaudino NM. Dengue. Rev San Milit Arg 1916; 15:617-27.
16. Gandolfo Fonso C. Fiebre Amarilla y Dengue. En: Clínica de las Enfermedades Infecciosas y su Tratamiento. 3ª ed. Buenos Aires: Ilustración Río Platense, 1945: 494-500.
17. Penna J. Lecciones clínicas sobre enfermedades infecciosas. Buenos Aires: La Semana Médica editor, 1912: 1-20.
18. Zaidenberg M. Emergencia de Dengue en la Argentina. Epidemia de Dengue en Salta. Epidemiología y Vacunas 1999; 3:1-4.
19. Aviles G, Rangeon G, Vorndam V et al. Dengue: Reemergence in Argentina. Emerg Infect Dis 1999; 5:575-8.
20. Pinheiro FP. El dengue en las Américas. 1980-87. Boletín Epidemiológico. Washington DC, Organización Panamericana de la Salud. 1989; 10:1-8.
21. Schatzmayr HG. Dengue situation in Brazil by year 2000. Memórias do Instituto Oswaldo Cruz On line 2000; (Suppl. I):179-81.
22. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. Epidemia de dengue em Natal e municípios circunvizinhos. Natal-Brasil 1997.
23. Gazeta Mercantil del 29 de outubro de 2001. Fonte: Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde, Brasil, 2001.
24. Nogueira RM, Miagostovich MP, Schatzmayr HG et al. Dengue in the State of Rio de Janeiro, Brazil, 1986-1998. Mem Inst Oswaldo Cruz 1999; 94 (3): 297-304.
25. Promed. Dengue Paraguay (12-03-00). <http://www.promedmail.org>
26. Coordinación Nacional de Vectores, Ministerio de Salud de la Nación (MSN). Dengue: prevención y control. Guía para Municipios. Buenos Aires: MSN, 2000.
27. Seijo A, Cernigoi B, Deodatto B. Imported dengue in Buenos Aires, Argentina. Emerg Infect Dis 2000; 6 (6):655-56.
28. Van der Stuyft. Dengue serotype 2, subtype III (Jamaica) epidemic in Santa Cruz, Bolivia. Tropical Científica 1997; 549:144-6.
29. Gianella A, Holzmann A, Lara J, Céspedes JL, Garrón T, Velasquez N. Brote de fiebre amarilla selvática en el departamento de Santa Cruz, Bolivia, año 1999. Boletín Científico del CENETROP (Centro Nacional de Enfermedades Tropicales). 1998-1999; 27:10-6.
30. Van der Stuyft P, Giannella A, Pirard M, Céspedes JL, Lara J, Pereda C, et al. Urbanization of yellow fever in Santa Cruz, Bolivia. Lancet 1999; 353:1558-62.
31. Anonymus. La fiebre amarilla amenaza a la Argentina. Control de plagas 2001; 12:14-7.
32. Kuno G. Review of the factors modulating dengue transmission. Epidemiol Rev 1995; 2(17):321-35.
33. Seijo A, Cernigoi B, Deodatto B. Dengue importado de Paraguay a Buenos Aires. Estudio clínico y epidemiológico de 38 casos. Medicina (Buenos Aires) 2001; 61:137-41.
34. Gubler DJ. Dengue and dengue hemorrhagic fever. Clin Microbiol Rev 1998; 11:480-96.
35. Boletín Epidemiológico del Ministerio de Salud de Nicaragua. Brote de dengue con manifestaciones hemorrágicas durante el año 1992 en el Departamento de León. Nicaragua, 1993: 86-88.
36. Padbidri VS, Adhikar P, Thakare JP, et al. The 1993 epidemic of dengue fever in Mangalore, Karnataka state, India. Southeast Asian Am J Trop Med Public Health 1995; 26 (4):699-704.
37. Halstead SB. Dengue and chikungunya virus infections in man in Thailand, 1962-1964. Clinic and epidemiologic studies in the Bangkok metropolitan area. Am J Trop Med Hyg 1969; 18:984-1021.
38. Fagbanai AH, Matiaka JU, Shrestha M, Gubler DJ. Dengue type 1 epidemic with haemorrhagic manifestations in Fiji, 1989-1990. Bull WHO 1995; 73(3):291-7.
39. Kuo CH, Tai D, Chang Chien CS, Lan CK, Chiou SS, Liaw YF. Liver biochemical test and dengue

- fever. *Am J Trop Med Hyg* 1992; 47 (3):265-70.
40. Bhamarapravati I. Pathology of Thai hemorrhagic fever: an autopsy study *Bull WHO* 1965; 35(1):47-8.
 41. Green S, Vaughn DW, Kalayanarooj S, et al. Early immune activation in acute dengue illness is related to development of plasma leakage and disease severity. *J Infect Dis* 1999; 179:755-62.
 42. Guzmán MG, Martínez E, Rivero R, Kourí G. Clinical and serologic study of Cuban children with dengue hemorrhagic fever/dengue shock syndrome (DHF/DSS). *PAHO Bull* 1987; 2 (3):270-8.
 43. Rigau-Pérez JG. Clinical manifestations of dengue hemorrhagic fever (DHF) in Puerto Rico. *Am J Trop Med Hyg* 1994; 51:126-7.
 44. Lum LC, Lam SK, Choy YS, George R, Harun F. Dengue encephalitis: a true entity? *Am J Trop Med Hyg* 1996; 54 (3):256-9.
 45. Vidal B, Martínez E. Alteraciones endocárdicas en el dengue hemorrágico. *Rev Cubana Pediatr* 1986; 58(1):68-77.
 46. Halstead SB. Pathogenesis of dengue: challenges to molecular biology. *Science* 1988; 239:476-81.
 47. Kliks SC, Nisalak A, Brandt WE, Wahl L, Burke DS. Antibody-dependent enhancement of dengue virus growth in human monocytes as a risk factor for dengue hemorrhagic fever. *Am J Trop Med Hyg* 1989; 40:444-51.
 48. Vaughn DW, Green S, Kalayanarooj S et al. Dengue viremia titer, antibody response pattern, and virus serotype correlate with disease severity. *JID* 2000; 181:2-9.
 49. Martínez E. Fisiopatología de la fiebre hemorrágica dengue. Buenos Aires: Laboratorios Elea, 1999.
 50. Guzmán MG, Kourí G, Bravo J, Soler M, Martínez E. Sequential infection as a risk factor for DHF/SSD during the 1981 dengue hemorrhagic Cuban epidemic. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 1992; 86 (3): 367-8.
 51. Thein S, Aung MM, Shwe TN et al. Risk factors in dengue shock syndrome. *Am J Trop Med Hyg* 1997; 56:566-72.
 52. Thant KZ, Morita K, Igarashi A. Detection of the disease severity-related molecular differences among new Thai dengue-2 isolates in 1993, based on their structural proteins and major non-structural protein NSI sequences. *Microbiol Immunol* 1996; 40:205-216.
 53. Kouri G, Guzmán MG, Bravo JR, Triana C. Dengue hemorrhagic fever/dengue shock syndrome: lessons from the Cuban epidemic 1981. *Bull WHO* 87(4):375-80.
 54. Organización Panamericana de la Salud (OPS/OMS). Dengue y dengue hemorrágico en las Américas: guías para su prevención y control. Publicación científica N° 548. Washington DC: OPS, 1995.
 55. Laferté J, Pelegrino JL, Guzmán MG, González G, Vázquez S, Hermida C. Rapid diagnosis of dengue virus infection using a novel 10 ul IgM antibody capture ultramicroELISA assay (MAC UMELISA Dengue). *Adv Modern Biotechnol* 1992; 1:194.
 56. Kuno G, Gomez I, Gubler DJ. An ELISA procedure for the diagnosis of dengue infections. *J Virol Methods* 1991; 33:101-13.
 57. Lanciotti RS, Calisher CH, Gubler DJ, Chang GJ, Vorndam AV. Rapid detection and typing of dengue viruses from clinical samples by using reverse transcriptase-polymerase chain reaction. *J Clin Microbiol* 1992; 30:545-51.
 58. Vordam V, Kuno G. Laboratory diagnosis of dengue virus infections, in Gubler DJ and Kuno G editors. *Dengue and dengue hemorrhagic fever*. CAB International, 1997.
 59. PAHO. Development of a vaccine against dengue fever. Washington DC: PAHO: 1-38.

FE DE ERRATAS

Varicocele en la pubertad y adolescencia: una nueva perspectiva para el pediatra.
Arch. argent. pediatr 2001; 99(5):471-476.

En la nómina de autores: en lugar de *Enrique Ruiz* debe leerse *Eduardo Ruiz*.