



Dengue.

Problema que preocupa y ocupa a la salud pública

José Roberto Barba Evia*

Palabras clave:

Virus del dengue,
fiebre por dengue,
fiebre hemorrágica
por dengue.

Key words:

Dengue virus,
dengue fever,
dengue hemorrhagic
fever.

RESUMEN

La infección ocasionada por el virus del dengue es considerada hoy en día una emergencia epidemiológica, debido, por una parte, al incremento de las áreas geográficas endémicas y, por otra, a los cambios que se han presentado en el patrón de presentación de la infección, la cual es cada vez más agresiva, ya que es común la presencia de hemorragia y choque, lo que indudablemente incrementa el riesgo de morbilidad y mortalidad de esta infección. El objetivo del presente artículo es la revisión de las principales características de la enfermedad.

ABSTRACT

The infection occasioned by the dengue virus is considered today an epidemic emergency, this due on one hand to the increment of the geographical endemic areas and for another to the changes that have come in the pattern of presentation of the infection, which is more aggressive, since it's common the presence of hemorrhage and shock, this increase the risk of morbidity and mortality of this infection. The objective of the present article is the revision of the main characteristic of the illness.

* Jefe de la División de Auxiliares de Diagnóstico y Tratamiento de la Unidad Médica de Alta Especialidad de Mérida Yucatán. Instituto Mexicano del Seguro Social. Subdirector de los Servicios Auxiliares de Diagnóstico y Tratamiento del Hospital Regional de Alta Especialidad de la Península de Yucatán. Secretaría de Salud.

Correspondencia:
Dr. José Roberto Barba Evia
Calle 37-A Núm. 318 entre 24 y 26.
Fraccionamiento Montealbán, 97114, Mérida Yucatán, México
Teléfono: (01999) 9-22-56-56, ext. 61680 y 61681.
E-mail: dr_barba@hotmail.com

Recibido:
12/09/2013.
Aceptado:
19/12/2013.

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades infecciosas emergentes y reemergentes —que pueden ser de origen parasitario, bacteriano, viral y fúngico— constituyen la primera causa de muerte tanto en adultos como en niños, es decir, que un tercio de las muertes anuales que ocurren en el mundo (más de 13 millones de personas) se deben a esta causa. Se considera enfermedad infecciosa emergente a aquellas nuevas infecciones que han surgido, tales como el síndrome urémico hemolítico, la fiebre hemorrágica, la gripe aviar o la enfermedad de Lyme. Por enfermedad infecciosa reemergente se conoce a aquellas que han aumentado su incidencia de manera significativa o que aparecen en otras regiones geográficas. La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha identificado 15 enfermedades infecciosas emergentes y reemergentes, siendo las más relevantes las siguientes: malaria, tuberculosis, síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), fiebre hemorrágica por el virus Ébola, síndrome respiratorio agudo grave (SARS), infección por virus del Nilo occidental y dengue. En México, dentro de las principales enfermedades infecciosas consideradas como

problema de salud pública debido al gran número de casos que se presentan, así como por su afectación en términos de morbilidad y mortalidad en la población se encuentran, las siguientes: amibiasis, ascariasis, giardiasis, dengue, tuberculosis, malaria, SIDA, brucelosis, leishmaniasis, SARS, cisticercosis, Chagas, lepra, leptospirosis y rabia.¹⁻⁶

En el *cuadro 1* se muestra el número total de casos acumulados y reportados por la Secretaría de Salud de las principales enfermedades infecciosas identificadas en México entre los años 2000 y 2010.³

El dengue es una virosis emergente y reemergente originaria de las regiones tropicales y subtropicales cuya mayor incidencia se encuentra en Asia sudoriental, el Pacífico occidental, el Mediterráneo oriental, África, Centro y Sudamérica, y constituye uno de los mayores retos de salud pública en el presente siglo por ser la infección que más frecuentemente es transmitida al ser humano por medio de un vector artrópodo. La hembra del mosquito peridoméstico del género *Aedes* (*Ae*) *aegypti* se encuentra presente en la mayoría de las regiones endémicas, por lo que es considerada como el vector más importante de este virus,

aunque también ha sido propuesto al *Ae. albopictus* como el vector más importante y responsable único durante las epidemias mayores ocurridas a lo largo de la historia, como la ocurrida en Gabón en 2007.⁷⁻¹⁰

Después de la Segunda Guerra Mundial, el dengue se expandió rápidamente debido al traslado de individuos virémicos de un área a otra, hecho que se facilitó por la presencia de factores como el crecimiento acelerado de la población, la urbanización no planificada, la alta densidad del vector y, finalmente, el incremento en el comercio

y de los viajes a todas partes del mundo, dieron como consecuencia que la extensión territorial de las regiones endémicas fuera cada vez mayor. En la actualidad, se calcula que aproximadamente dos quintas partes de la población mundial (2,500 millones de personas) se encuentran en riesgo de adquirir esta infección. De acuerdo con datos epidemiológicos reportados en más de 100 países alrededor del mundo en los cuales se presenta transmisión endémica, la OMS ha estimado que anualmente ocurren de 50 a 100 millones de infecciones; de éstas, 500,000 son del tipo hemorrágico (DH)/síndrome de choque (cada minuto aparece un nuevo enfermo de dengue y cada 15 uno hemorrágico), cuya mortalidad estimada es de 2.5%, es decir, aproximadamente de 20,000 a 25,000 de los individuos afectados morirán, siendo la población de mayor riesgo niños menores de 15 años de edad hasta en 95% de los casos.¹¹⁻²⁰

La emergencia y reemergencia se deben a múltiples factores ambientales, sociales, económicos y a las políticas de salud de los gobiernos. Entre estos últimos están las fallas en los programas de control del vector, el crecimiento de la población, la urbanización rápida no planificada, el aumento de los viajes aéreos y el aumento de los desechos no biodegradables, así como la ineficiencia de la infraestructura de salud pública y de su financiamiento. El dengue tiene un comportamiento estacional, en la mayoría de los casos se reportan cada año coincidiendo con el inicio de la temporada de lluvias. Las condiciones requeridas para el desarrollo del dengue son: latitud 35°N y 35°S, temperatura ambiente de 15 a 40 °C y humedad relativa de moderada a alta (figura 1).^{6,21-22}

ANTECEDENTES HISTÓRICOS

El dengue primitivamente fue una enfermedad enzoótica, transmitida a primates por mosquitos del género *Aedes* en los bosques lluviosos de África y Asia. Cuando los seres

Cuadro I. Casos reportados para las principales enfermedades infecciosas en México (2000-2010).

Enfermedad	Total de casos acumulados
Amibiasis	8,831,400
Ascariasis	2,001,925
Giardiasis	425,234
Dengue	332,117
Tuberculosis	156,267
Malaria (<i>P. vivax</i>)	37,735
SIDA	36,897
Brucelosis	24,655
Leishmaniasis	9,038
SRAS	5,656
Cisticercosis	4,328
Enfermedad de Chagas	3,551
Lepa	2,862
Leptospirosis	1,119
Rabia	21

Tomado de: Altigracia MM, Kravzov JJ, Moreno BC, López NF, Martínez NJM. Las enfermedades «olvidadas» de América Latina y el Caribe: un problema de salud pública global. *Rev Mex Cienc Farm.* 2012; 43 (1): 33-41.

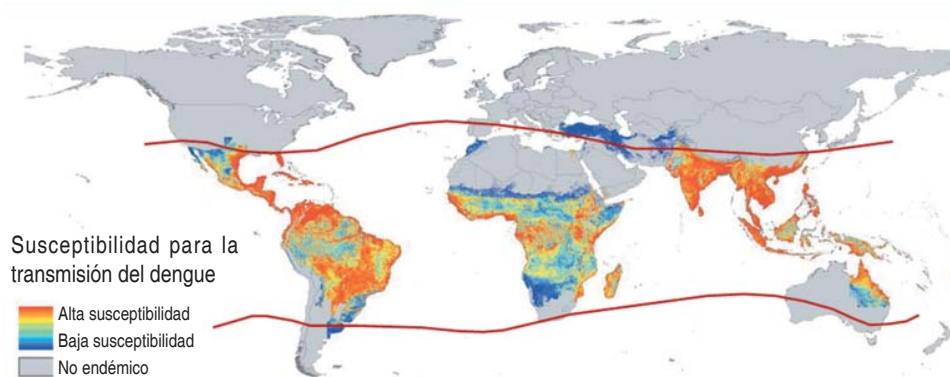


Figura 1.

Extensión geográfica del dengue.

Imágenes en color en:
www.medigraphic.com/patologiaclinica

humanos invadieron la selva y se pusieron en contacto con los mosquitos infectados se produjeron los primeros brotes en pequeñas poblaciones, y posteriormente la enfermedad se diseminó a las grandes ciudades.²³

Las primeras descripciones de una enfermedad similar al dengue se encuentran en la enciclopedia china *Síntomas de las Enfermedades y Remedios* publicada por primera vez durante la dinastía Chin (fundadora del Imperio Chino) entre los años 265 y 420 d.C., en la cual la gente denominaba al dengue como «intoxicación por agua venenosa» haciendo referencia a la relación existente entre los insectos voladores asociados al agua. La descripción clínica incluía fiebre, exantema, artralgias, mialgias y manifestaciones hemorrágicas. Posteriormente, durante las dinastías Tan (610 d.C.) y Sun (992 d.C.) aparecieron otras publicaciones sobre el tema.^{23,24}

Luego de casi siete siglos, en el año 1635 surgieron casos de brotes similares en las Indias Occidentales Francesas y en 1699 en Panamá. En 1780, Benjamín Rush, durante la epidemia en Filadelfia, Pensilvania, Estados Unidos, describió por primera vez esta enfermedad (fiebre quebrantahuesos). El primer registro histórico de diseminación de una enfermedad similar al dengue y de una posible pandemia por el número de casos que se presentaron en el Cairo, Filadelfia, Sevilla y otras ciudades, ocurrió en 1788 (ésta coincidió con el auge de la navegación comercial). El origen del término «dengue» se originó en América entre los años 1827 y 1828, a raíz de una epidemia en el Caribe caracterizada por fiebre, artralgias y exantema. Los esclavos procedentes de África occidental identificaron esta entidad con el término *dinga* o *dyenga* (homónimo de swahili *Ki denga pepo*) que significa ataque repentino (calambre o estremecimiento) provocado por un «espíritu malo», con lo que se nombró una epidemia de la enfermedad en su tierra natal y que posteriormente fue transformada a la expresión española originando el sustantivo «dengue». Una segunda pandemia se presentó desde África hasta la India y de Oceanía a las Américas, la cual duró de 1823 hasta 1916. En 1897 se reportaron las primeras muertes de esta enfermedad en Australia. Durante el año 1922 se describieron casos de dengue hemorrágico durante una epidemia en Texas y Luisiana. Seis años más tarde se reportaron 1,000 muertos en Grecia por un brote epidémico.^{23,25-28}

En 1945 se aislaron los serotipos 1 y 2. En 1950 se realizó la primera descripción de las manifestaciones hemorrágicas del dengue, mientras que en Filipinas ocurrió la primera gran epidemia de dengue hemorrágico (1953 a 1954). En 1956 se aislaron los serotipos 3 y 4. En los años 1963 y 1964 se describió la primera epidemia en América de dengue clásico comprobado por laboratorio.

En 1967, Halsted propuso la teoría de la doble infección, fundamentando la existencia de dos infecciones secuenciales (la infección primaria sensibilizaría y una segunda por un serotipo diferente en un lapso mínimo de 3 a 6 semanas y máximo de 5 años desencadenaría fiebre hemorrágica). Entre los años 1968 y 1969 otra epidemia afectó algunas islas del Caribe, aislándose los serotipos de dengue 2 y 3. En 1977 se introdujo el serotipo Den-1 en América a través de Jamaica, diseminándose y causando epidemias que afectaron a algunos países del centro y Sudamérica, incluso llegó a Texas en Estados Unidos. En 1981, el serotipo DEN-4 fue introducido en América. En Norteamérica, a partir de 1985, se detectó otro mosquito proveniente de Asia: el *Aedes albopictus* (también llamado «el tigre asiático»). En 1997, la OMS publicó las *Guías para la Fiebre Hemorrágica por Dengue* (FHD), y para 1998 consideró a esta enfermedad como la décima causa de muerte en el mundo por enfermedades infecciosas. En el año 2002, el Guinness World Records consideró al dengue como la enfermedad transmitida por vectores más frecuente en todo el mundo.^{5,6,23,25,27,30}

En México, los primeros casos de dengue fueron reportados en 1941, reapareciendo nuevamente en 1978 provenientes de Centroamérica a través de la frontera con Guatemala. Entre 1978 y 1999 se reportaron 418,281 casos (en 1980 y 1997 se registraron las cifras más elevadas de personas infectadas), repartidos en 53% en siete estados: Veracruz, Tamaulipas, Guerrero, Sinaloa, Oaxaca, Nuevo León y Chiapas. En la actualidad, la enfermedad se encuentra presente en 29 estados. La Secretaría de Salud, en el año 2009, reportó 55,961 casos de dengue (11,396 fueron hemorrágicos) y en el año 2010 se reportaron 28,688 casos (siendo de éstos 6,336 casos hemorrágicos).^{9,10,31-33}

CARACTERÍSTICAS DEL VECTOR

Como se ha mencionado anteriormente, los vectores transmisores del virus del dengue son los mosquitos del género *Aedes*, pertenecientes a la familia *Culicidae*, subgénero *Stegomyia*, y cuyas subespecies son el *aegypti* (originario de África) (figura 2), *albopictus* (originario de Asia) y *polynesiensis*. Los mosquitos hembras son hematófagos y requieren de consumir sangre (de 2 a 3 mg) de vertebrados para llevar a cabo la ovogénesis y la producción de huevos viables (la hembra puede ovipositar de 100 a 200 huevos por postura, cuyo ciclo hasta la eclosión dura 48 horas y el huevo puede resistir sequías hasta por un año). Tiene hábitos peridomésticos con un alcance de vuelo aproximado a los 200 metros y suelen picar en las primeras horas de la mañana y por la tarde.

Se caracterizan por preferir lugares con climas cálidos (de 15 a 40 °C), a una altura inferior a 700 metros sobre el nivel del mar (aunque se han reportado epidemias en poblaciones a 1,700 metros sobre el nivel del mar) y con niveles de precipitación pluvial de moderada a alta. Por lo general, éstos suelen reproducirse en aguas estancadas y se vuelve infectante luego de un periodo de incubación extrínseca de 10 a 12 días posteriores a la picadura de un paciente enfermo, siendo infectante hasta su muerte hasta en 65 días.^{5,10,23,34}

La circulación del virus del dengue entre humanos y mosquitos se presenta cuando el mosquito se alimenta con la sangre de un individuo virémico; una vez ingerida la sangre infectada, se favorece la infección de las células epiteliales del intestino del mosquito, posteriormente las partículas virales producidas en estas células son liberadas en el hemocele y en algunos órganos como en las glándulas salivales, convirtiéndose en órganos reservorios para el virus. La infección en el humano se presenta cuando este mosquito infectado pica nuevamente para alimentarse liberando virus y saliva. El humano presenta alta carga viral cinco días antes y tres días después de las manifestaciones clínicas.^{34,35}

En África y quizá en la India, la infección ocasionada por el virus del dengue pueden existir en ciclos enzoóticos y epizooticos con hospederos vertebrados primates no humanos.

CARACTERÍSTICAS VIRALES

La infección ocasionada por el virus del dengue (VDEN) es producida por un arbovirus (término ecológico *arbo*, acrónimo del inglés *arthropod-borne*, transmitido por artrópodos o zoonóticamente para completar su ciclo de vida) y requiere como mínimo de dos huéspedes: un vertebrado y un artrópodo. La familia *Flaviviridae* se conforma con tres géneros: *Flavivirus* (del latín *Flavus* o amarillo), *Pestivirus* (del latín *pestis*, que significa peste, plaga) y del virus hepatitis C (del griego *hepato*, hígado también conocidos como *hepatocivirus*). El género *Flavivirus* reúne a más de 70 virus clasificados en diez grupos y agrupados por su relación serológica. En su mayoría (55%), éstos causan alguna enfermedad en el humano (como el virus de la encefalitis japonesa, virus del Nilo occidental, virus de la fiebre amarilla, por mencionar algunos), y otros más se asocian con enfermedades de animales domésticos o de interés económico. Físicamente, el virus es de forma esférica, con un tamaño que varía de 40 a 60 nm de diámetro, presentando pequeñas proyecciones superficiales de 5 a 10 nm (figura 3). Su genoma se encuentra constituido por ácido ribonucleico (ARN) de una sola cadena

Las hembras son las que pican. Lo hacen por la mañana y en las últimas horas de la tarde.

No se alejan más de 300 metros del lugar de nacimiento y viven 30 días aproximadamente.

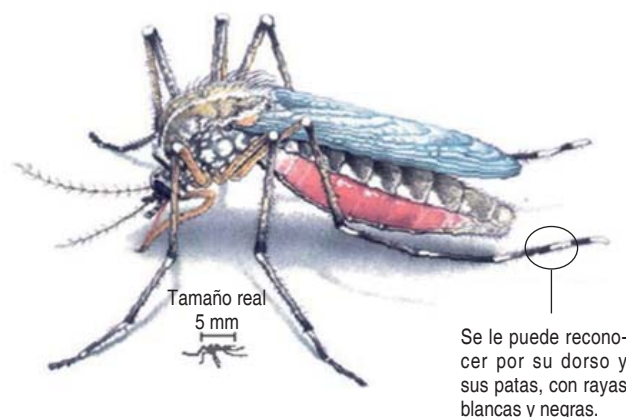


Figura 2. *Aedes aegypti*.

con sentido positivo envuelto en aproximadamente 11 kb (longitud de 9,500 a 12,500 nucleótidos). Este genoma se multiplica en células de vertebrados y de insectos. Dicho material genético se encuentra protegido por una nucleocápside circular de simetría poliédrica; el diámetro del núcleo es de 25-30 nm y está constituido por cuatro serotipos (o subespecies) identificados de la siguiente manera: VDEN-1 (con 7 biotipos), VDEN-2 (34 biotipos), VDEN-3 y VDEN-4. Esta clasificación se basa en criterios biológicos e inmunológicos, ya que se describen características antigénicas y serológicas diferentes, así como una homología de secuencia cercana al 70%, siendo mayor entre los serotipos 1, 2 y 3, por lo que pueden presentar variantes genéticas (genotipos y topotipos) dentro de un mismo serotipo, lo que se relaciona con la virulencia y la procedencia geográfica de la cepa. El virión es infeccioso y está compuesto por 6% de ARN, 66% de proteínas, 9% de carbohidratos y 17% de lípidos, siendo inactivado por el éter, cloroformo, formalina, sulfato de protamina, detergentes, proteasas, radiaciones ultravioletas y el ultrasonido.^{5,6,16,29,35,36}

PROTEÍNAS VIRALES

Proteínas estructurales: El virión maduro posee tres proteínas estructurales. A saber:

La proteína C: Esta proteína de la cápside también conocida como proteína core o de cubierta, pesa 11 kDa, y es el primer polipéptido viral sintetizado durante la traducción. Su estructura secundaria consiste en cuatro hélices alfa que cumplen diferentes funciones: las hélices 3 y 4 son hidrofóbicas y anclan la proteína

a la membrana del retículo endoplásmico. La hélice 1 se ubica en el extremo N-terminal de la proteína y se orienta hacia el citoplasma, posee aminoácidos de carácter básico que se asocian con el RNA genómico formando un complejo riboproteico o nucleocápside como componente estructural que protege al RNA viral de la degradación. La hélice 2 posee una naturaleza hidrofóbica que actúa durante el ensamblaje de la ribonucleocápside y de la partícula viral mediante el reclutamiento de pequeñas gotas lipídicas presentes en el citoplasma que promueven la formación de la partícula viral. Una función más de esta hélice es la interacción con la proteína precursora de membrana (prM) y de envoltura para favorecer y completar el ensamblaje de las partículas virales.^{29,35}

La proteína precursora de la membrana (prM) y proteína de la membrana (M): La prM tiene un peso molecular de 26 kDa y es la precursora glicosilada de la proteína M, la cual surge de la separación proteolítica (proteasa celular furina) de su precursor en el aparato de Golgi, generando, por un lado, el péptido pr y, por el otro, la proteína M. Este precursor, junto con la proteína M, participan en el proceso de maduración de la partícula viral. La proteína M tiene dos dominios transmembranales y un ectodominio (ApoptoM) el cual se cree puede inducir apoptosis, función que podría estar involucrado en la muerte celular y el daño tisular sufrido durante la infección.^{29,35}

La proteína de envoltura E: Se trata de una glicoproteína de envoltura que posee tres dominios denominados I, II y III. Esta glicoproteína se distribuye sobre la superficie del virus formando complejos homodiméricos de tipo cabeza-cola. Los dominios II y III son determinantes para las interacciones entre el virus y los receptores de las células vulnerables, facilitando la endocitosis, además de ser el principal inmunógeno del virus (ya que estimula la respuesta inmune e induce la producción de anticuerpos neutralizantes). Las mutaciones y modificaciones posteriores a la transducción que sufre esta proteína en cada ciclo de replicación pueden afectar directamente la eficiencia de la replicación, la virulencia y el tropismo del virus, al igual que puede regular el establecimiento y el control de la infección por parte del sistema inmunitario.^{29,35}

Las proteínas no estructurales se conocen como *ns1*, *ns2a*, *ns2b*, *ns3*, *ns4a*, *ns4b* y *ns5*. Su función de estas proteínas se ha definido parcialmente como a continuación se describe:

NS1: Es una glicoproteína con peso molecular entre 42 y 50 kDa y un marco de lectura comprendido entre 353 a

354 aminoácidos y forma dímeros o hexámeros asociados con lípidos de la membrana plasmática. Se puede hallar soluble en el citoplasma y en el espacio extracelular, por lo que puede estimular al sistema inmunitario, ya que se ha demostrado que en el suero de pacientes infectados con VDEN existe la presencia de inmunoglobulinas dirigidas contra esta proteína, estimulando la lisis mediada por el complemento dependiente de anticuerpos. Esto podría explicar los daños funcionales del endotelio que conduce al sangrado y extravasación plasmática. Análisis mutacionales de esta proteína la relacionan con afectación en la virulencia, así como con la respuesta inmune específica de serotipo.^{29,35,37}

NS2A: *In vitro* promueve el ensamblaje y la replicación viral.³⁵

NS2B: Posee una región hidrofóbica que ancla a la membrana del retículo endoplásmico el complejo NS2B/NS3, y posteriormente, por un proceso proteolítico forma un dominio hidrofílico de NS2B, el cual interactúa con el dominio proteasa de la proteína NS3 que actúa como cofactor.³⁵

NS3: Ésta es la segunda proteína en tamaño asociada con la membrana (su peso molecular oscila de 68 a 70 kD y entre 618 a 623 aminoácidos). Es bipartita, y posee en el extremo N-terminal un dominio proteasa similar a la tripsina (NS3pro) y en el extremo C-terminal un dominio catalítico (NS2b-NS3), se caracteriza por ser trifuncional con actividad enzimática (proteasa, trifosfatasa y helicasa de RNA), funciones indispensables en la replicación viral. El dominio NS3Pro hidroliza los complejos NS2A/NS2B, NS2B/NS3, NS3/NS4A y NS4B/NS5 del polipéptido. Recientemente se encontró que esta proteína se encarga de generar el ambiente lipídico apropiado alrededor del retículo endoplásmico, lo que asegura el inicio del ensamblaje.^{29,35,37}

NS2a, NS2b, NS4a y NS4b: constituyen las regiones hidrofóbicas menos conservadas de la lipoproteína y poco se conoce acerca de sus funciones en el ciclo de vida del virus.²⁹

NS5: es la proteína bifuncional más grande (900 a 905 aminoácidos y peso molecular de 104 a 106 kD) y conservada entre los flavivirus. Su extremo N-terminal posee actividad enzimática de metiltransferasa y guanidiltransferasa. En el extremo C-terminal se encuentra el dominio ARN polimerasa, por lo tanto la proteína NS5 actúa como la única polimerasa durante la replicación y transcripción viral. Aunque estos procesos ocurren en el citoplasma de la célula infectada, se ha identificado una señal de localización nuclear en esta proteína que facilita su paso hacia el núcleo, desconociendo qué función tiene en esa localización.^{29,35,37}

Las propiedades inmunológicas y antigénicas del virus están dadas por los antígenos estructurales (P, M, E) y no estructurales (NS1 a NS5).^{7,10,11,38,39}

Todos los serotipos pueden provocar la enfermedad, aunque existen variantes fenotípicas y genéticas que pertenecen a un mismo serotipo, lo que causa diferentes manifestaciones clínicas que, como se ha mencionado anteriormente, abarcan un amplio abanico de posibilidades que van desde enfermedad oligosintomática hasta casos graves que pueden llevar a la muerte, siendo esto más frecuente con la infección del serotipo 2.³⁴

La infección provee de una inmunidad de larga vida contra el serotipo viral infectante inicial (variedades hemotípicas), y a corto plazo para las heterotípicas o de diferente serotipos.^{7,40}

Receptor celular. Como ocurre con otras infecciones virales, la infección por dengue requiere la interacción entre la partícula viral y el complejo receptor presente en la superficie de la célula del huésped como primer paso de la infección. La glicoproteína E es la proteína viral más expuesta y ella interacciona con el complejo receptor a través de su dominio III (localizado hacia el extremo carboxiterminal de la proteína).⁴¹

En cuanto al receptor celular, diversos grupos han descrito que el glicosaminoglicano heparán sulfato (HS) se une al virus a través de la interacción con la proteína E. El HS está presente en una gran diversidad de células; su interacción con el virus permite la adsorción viral a la superficie de distintos tipos celulares (las primeras en infectarse son las células dendríticas de la piel). Esta unión ocurre entre los residuos de manosa de la Asn 67 de la proteína E con la lectinas de unión ICAM3, DC-SIGN o CD209. DC-SIGN también permite la unión de células dendríticas con otros virus como HIV, VHC, Ébola y CMV. También se ha identificado al receptor de laminina y a la proteína GRP78 como moléculas receptoras para dengue 1 y 2 respectivamente en células hepáticas Hep G2.⁴¹

Tropismo del VDEN. Las principales células diana y el tropismo de la infección por VDEN que desempeñan un papel importante en el desenlace de la infección son:

Sistema inmune: Como se ha mencionado anteriormente, la infección inicia por una picadura del mosquito a través de la epidermis y dermis. Las células infectadas son las células inmaduras de Langerhans, las cuales migrarán del sitio de la infección hacia los nódulos linfáticos donde se reclutan los monocitos y macrófagos. El virus se disemina a través del sistema linfático dando como resultado de esta viremia una población de células infectadas de linaje mononuclear (monocitos, células dendríticas, mieloides y macrófagos del hígado y bazo). Muchas de estas células

morirán por apoptosis, mientras que las células dendríticas cercanas son estimuladas produciendo la mayoría de los mediadores relacionados con el proceso de respuesta inflamatoria y hemostática del hospedero.^{35,42}

Hígado: Se han reportado casos de hepatitis con presencia de necrosis, esteatosis y cuerpos de Councilman. Además, la tendencia de gravedad por VDEN se ha asociado con elevación de enzimas hepáticas. Aunque se ha detectado VDEN en hepatocitos y células de Kupffer no se han observado datos de inflamación, por lo que se cree que la apoptosis y necrosis que se presenta es causada directamente por el VDEN.^{35,42}

Células endoteliales: se ha observado apoptosis selectiva de las células endoteliales de la microvasculatura en tejidos abdominales y pulmonares especialmente en casos fatales.^{35,42}

PREVALENCIA

El calentamiento global del planeta así como el traslado masivo de las personas favorecen la alteración de los ecosistemas, lo que a su vez, genera cambios en la transición biológica así como cambios ecológicos y socioeconómicos, ocasionando alteración en la distribución geográfica de patógenos y vectores que provocan un incremento de las enfermedades de transmisión vectorial. La incidencia de la infección producida por el VDEN se ha incrementado extraordinariamente en todo el mundo en los últimos cincuenta años. En la década de los años 50 del siglo pasado, la infección fue reportada en nueve países. Posteriormente, en la década de los años 60, la infección se encontraba básicamente restringida a regiones tropicales y subtropicales, especialmente en el sureste de Asia; sin embargo, en la actualidad la infección se ha extendido a más de 128 países, siendo las zonas endémicas las siguientes: sur de Asia, Sur y Centroamérica, el Caribe y África. En el periodo de 1990 a 1998, la cifra de casos se incrementó a 514,139 casos. Durante el año 2007, fueron reportados más de 900,000 casos de dengue tan sólo en el continente americano, de los cuales 26,000 fueron por fiebre hemorrágica por dengue (FDH). En México, de 1998 a 2008 fueron reportados 190,207 casos de dengue, de los cuales 31,814 se clasificaron como FHD (figura 4).^{7,8,12,21,43}

«Para el año 2085, el cambio climático pondrá a 3,500 millones de personas en riesgo de contraer la fiebre del Dengue (FD)».¹¹

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En la infección por dengue se reconocen cuatro fases:

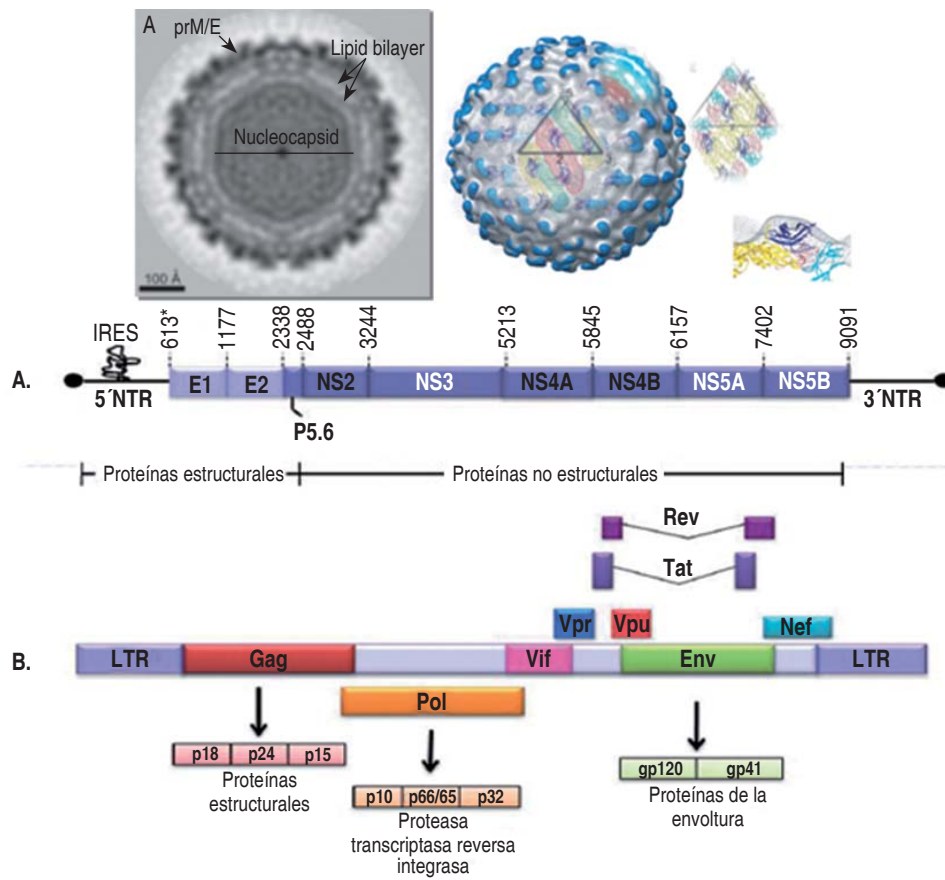


Figura 3.

Virus del dengue.

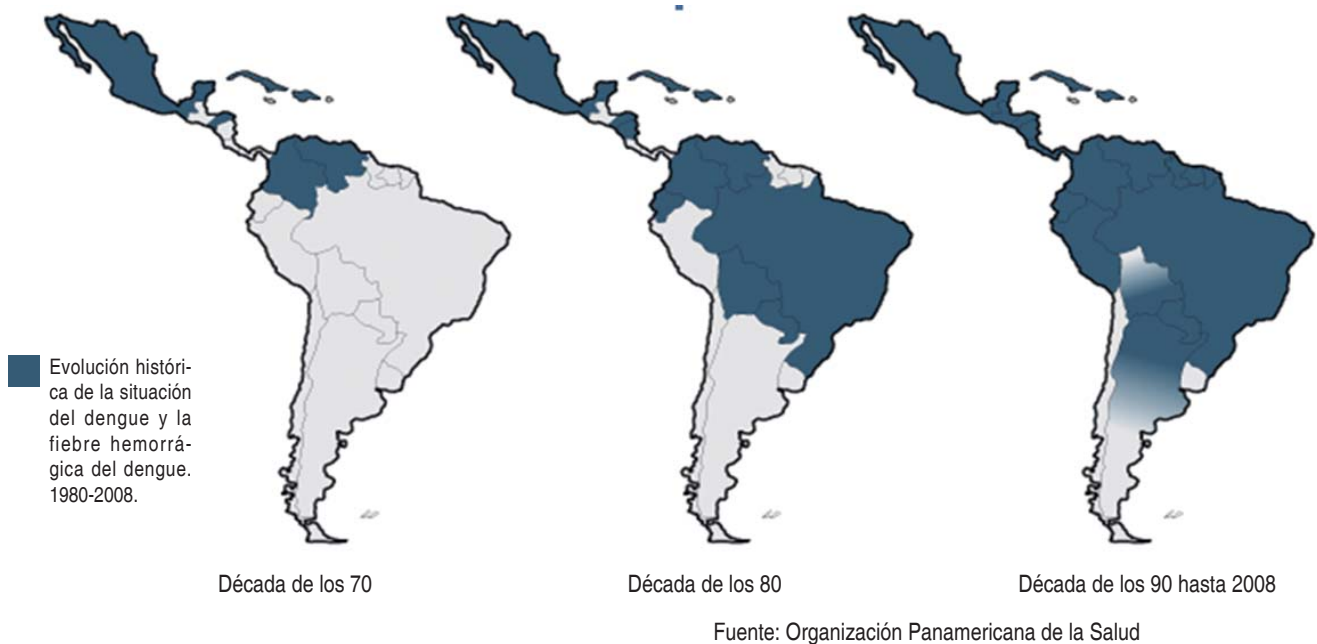


Figura 4. Avance de la infección del dengue en América Latina.

- *Fase de incubación* (dura 3 a 10 días).
- *Fase febril* (se mantiene de 2 a 7 días).
- *Fase crítica* (fuga plasmática que se presenta entre el tercero y séptimo día del inicio de la fiebre).
- *Fase de recuperación* (reabsorción de líquidos, la cual ocurre entre el séptimo y el décimo día).

La infección asintomática y la fiebre indiferenciada son las manifestaciones más comunes del virus del dengue y representan de 50 a 80% de los casos.²⁴

Existen diversos factores que ocasionan el desarrollo de formas graves de la enfermedad:^{5,24,43}

- Del huésped:
 - Edad: la predisposición a FHD y síndrome de choque por dengue desciende en forma considerable pasando los 12 años de edad.
 - Sexo: las mujeres se enferman con más frecuencia que los varones.
 - Estado nutricional.
 - Presencia de enfermedades crónicas como asma, diabetes o anemia por células falciformes.
 - Factores genéticos: los sujetos de raza caucásica se ven afectados más a menudo que los de raza negra.
 - Secuencia de la infección, por ejemplo, el serotipo 1 seguido del serotipo 2 es más peligroso que el serotipo 4 seguido del serotipo 2.
 - Serotipo infectante: el serotipo 2 parece ser más peligroso que los demás serotipos.
- Del virus: serotipo y virulencia de la cepa.
- Epidemiológicos: vector de transmisión e intervalo entre las infecciones.

La afectación con cualquiera de los cuatro serotipos de este virus son causales —como se ha mencionado anteriormente— de una infección de amplio espectro clínico y elevada letalidad, ya que puede cursar de manera subclínica (cuadro febril no específico) o bien presentar diversos signos y síntomas. Éstos, con propósitos de vigilancia epidemiológica, fueron definidos a mediados de los años 1970, de acuerdo con criterios operacionales establecidos por la OMS en dos presentaciones clínicas cuyas manifestaciones de ambas son diferentes y se denominaron de la siguiente manera:

Fiebre por dengue (FD), fiebre clásica por dengue (FCD) o dengue clásico (DC). Es una enfermedad autolimitada, y por tanto, benigna. Se caracteriza por presentar cuadro febril de inicio brusco, cefalea frontal, dolor retroocular, mialgias, artralgias, exantema o rash, dolor abdominal, náuseas y vómitos (mismos que suelen

autolimitarse entre 5 y 7 días). Se ha estimado que entre 10 y 20% de los pacientes infectados presentan signos de fragilidad capilar en la piel o mucosas manifestadas a manera de petequias, equimosis o hematomas o incluso hemorragias menores como epistaxis o gingivorragias, así como la presencia de plaquetopenia no menor a 100,000 plaquetas/mm³. Cuando se presenta este cuadro clínico (signos y síntomas y/o fragilidad capilar y/o trombocitopenia) se le denomina fiebre por dengue con manifestaciones hemorrágicas (FDMH). Por otra parte, varios autores reportan la asociación entre preeclampsia y dengue en mujeres embarazadas.^{10,12,14,42,44}

Para considerar un síndrome febril agudo como dengue, de acuerdo con la OMS, el paciente además de fiebre debe presentar dos o más de las siguientes manifestaciones clínicas: cefalea, dolor retroocular, mialgias, artralgias, exantema, manifestaciones hemorrágicas o leucopenia.¹²

Fiebre hemorrágica por dengue (FHD). Se presenta en una minoría de los pacientes afectados ($\leq 3\%$) y en 95% de los casos ocurre en niños menores de 15 años de edad. Es una enfermedad grave, la cual se caracteriza por hemoconcentración (con incremento de hasta 20% del valor normal de hematócrito) y fuga del plasma al espacio extravascular como consecuencia de aumento transitorio en la permeabilidad de los vasos sanguíneos con manifestaciones hemorrágicas, lo que determina la gravedad del cuadro clínico, ya que puede progresar a choque hipovolémico, denominado síndrome de choque por dengue (SCD), pudiendo ser fatal si no se trata de manera adecuada (en 5-15% de los casos), siendo la manifestación más severa de la infección, así como daño hepático.^{9,12,40,42}

El mecanismo responsable del sangrado no tiene una explicación clara. La trombocitopenia es un hallazgo universal en estos casos (criterio para la definición del caso clínico), aunque también se ha encontrado en 50% de los casos disfunción plaquetaria e incremento en la actividad secretoria de las mismas.⁹

La OMS propone los siguientes criterios clínicos y de laboratorio para el diagnóstico de FHD:^{9,12,40}

1. Fiebre: Puede ser bifásica o con presencia de un cuadro febril de dos a siete días previos.¹²
2. Manifestaciones hemorrágicas: Cuando la prueba de torniquete es positiva; hay petequias, púrpura o equimosis, sangrado en mucosas, tracto gastrointestinal y sitios de venopunción u otra localización.¹²
3. Trombocitopenia: $\leq 100,000$ plaquetas/mm³.¹²
4. Evidencia de escape plasmático: Se manifiesta por alguno de los siguientes signos: hematócrito $\geq 20\%$

o disminución de 20% en la fase convaleciente con respecto a la fase aguda de la infección y manifestaciones de fuga plasmática (derrame pleural, ascitis o hipoproteinemias).¹²

La OMS clasificó, de acuerdo con su severidad, la FHD en cuatro grados:^{7,12,40}

Grado I: Solamente existe la presencia de manifestaciones hemorrágicas con prueba de torniquete positiva.⁴⁰

Grado II: Presencia de sangrado espontáneo, usualmente en la piel, a través de la nariz o en órganos internos.⁸

Grado III: Presencia de hipotensión, caída de la presión del pulso en 20 mm Hg o menor, así como presencia de pulso débil y rápido.⁴⁰

Grado IV: Choque profundo y ausencia de presión sanguínea y pulso no detectable.⁴⁰

De acuerdo con lo anterior, los grados III y IV son los más severos, ya que corresponden al síndrome de choque por dengue.⁴⁰

Choque por dengue. Éste se define como una falla circulatoria (reducción de la presión del pulso 20 mm Hg), hipotensión o choque franco que se presenta entre el tercero y séptimo día de la enfermedad, puede ir precedido de dolor abdominal intenso, sostenido y con datos de irritación peritoneal, vómito persistente, descenso brusco de la fiebre hasta hipotermia, sudoración, adinamia, lipotimias, inquietud, somnolencia y/o encefalopatía.¹²

Anteriormente se consideraba que la afectación hacia los órganos vitales era consecuencia del choque o las hemorragias, sin embargo, son cada vez más frecuentes los reportes de manifestaciones inusuales de la infección tales como: rabdomiólisis, encefalopatía hemorrágica, infarto isquémico, hepatitis fulminante, pancreatitis, insuficiencia renal aguda, derrame pericárdico, miocarditis, edema pulmonar, síndrome hematófagocítico o incluso cuadro de abdomen agudo. Se ha propuesto que esta diversidad de presentaciones clínicas de la enfermedad en las diferentes zonas endémicas y en los diferentes brotes en una misma región se debe a infecciones secundarias, introducción de nuevos serotipos a la región, hiperendemicidad, presencia de cepas más virulentas (genotipo asiático-americano) o variaciones genéticas del virus. El riesgo de desarrollar enfermedad severa se incrementa en infecciones subsecuentes en comparación con la primoinfección.^{7,12,22,40}

En diciembre de 2009 se modificó la clasificación de la enfermedad (figura 5), ya que ésta no incluía a los enfermos con afectación de otros órganos (encefalitis, miocarditis y/o hepatitis), lo que incrementa la gravedad

de la infección, así como tampoco era útil para la atención clínica de los mismos. Por tal razón, el Programa de Adiestramiento e Investigación en Enfermedades Transmisibles de la OMS (TDR/OMS) auspició un estudio internacional denominado Dengue Control (DENCO), y en 2010 este mismo grupo publicó la nueva *Guía de Atención Clínica Integral del Paciente con Dengue*, quedando propuesta una clasificación de la enfermedad de la siguiente manera:

- A. Dengue sin síntomas de alarma: Son pacientes en quienes se sospecha o se demuestra la presencia del virus del dengue. Luego de un periodo de 3 a 10 días (media de 7 días), se presentan síntomas como fiebre, malestar general, mialgias, artralgias, cefalea, dolor retroocular, exantema facial, leucopenia y/o plaquetopenia y eventualmente prueba de torniquete resulta positiva. La enfermedad puede iniciarse con características de leve, evolucionando a manifestaciones hemorrágicas graves poliserositis, inestabilidad hemodinámica, *shock* y muerte.^{30,34}
- B. Dengue con síntomas de alarma: El paciente presenta (además de lo anterior): vómitos continuos, dolor abdominal intenso, letargia, irritabilidad, disminución de la diuresis, hipotermia, derrame pleural, ascitis, sangrado de mucosas, aumento del hematocrito y plaquetopenia. Estos casos requieren de atención pronta para evitar la deshidratación, hemorragia y choque. Se incluyen personas con manifestaciones clínicas de dengue, pero con factores asociados como embarazo, menores de 5 años o mayores de 65, obesos, diabéticos, hipertensos, enfermedad renal, cardiovascular, hematológicas o pacientes con riesgo social.^{30,34}
- C. Dengue grave o severo: Se trata de aquellos pacientes que presentan, además de los síntomas clásicos, extravasación importante de plasma, derrame pleural o ascitis con repercusión respiratoria y/o hemodinámica, sangrado importante o daño orgánico (encefalitis, miocarditis, afectación renal, hepática o pulmonar).^{23,40}

En cuanto al manejo médico, se debe clasificar en los grupos de manejo descritos por la OMS:^{30,45}

Grupo A. Se debe tratar mediante manejo ambulatorio de primer nivel de atención). Son los pacientes que toleran vía oral, y tienen buena diuresis, hematocrito estable sin signos de alarma y sin comorbilidades. Deben de ser valorados cada 48 horas hasta que se encuentran fuera del periodo crítico.

Grupo B. Se debe tratar mediante hospitalización en segundo nivel de atención. Son los pacientes con signos

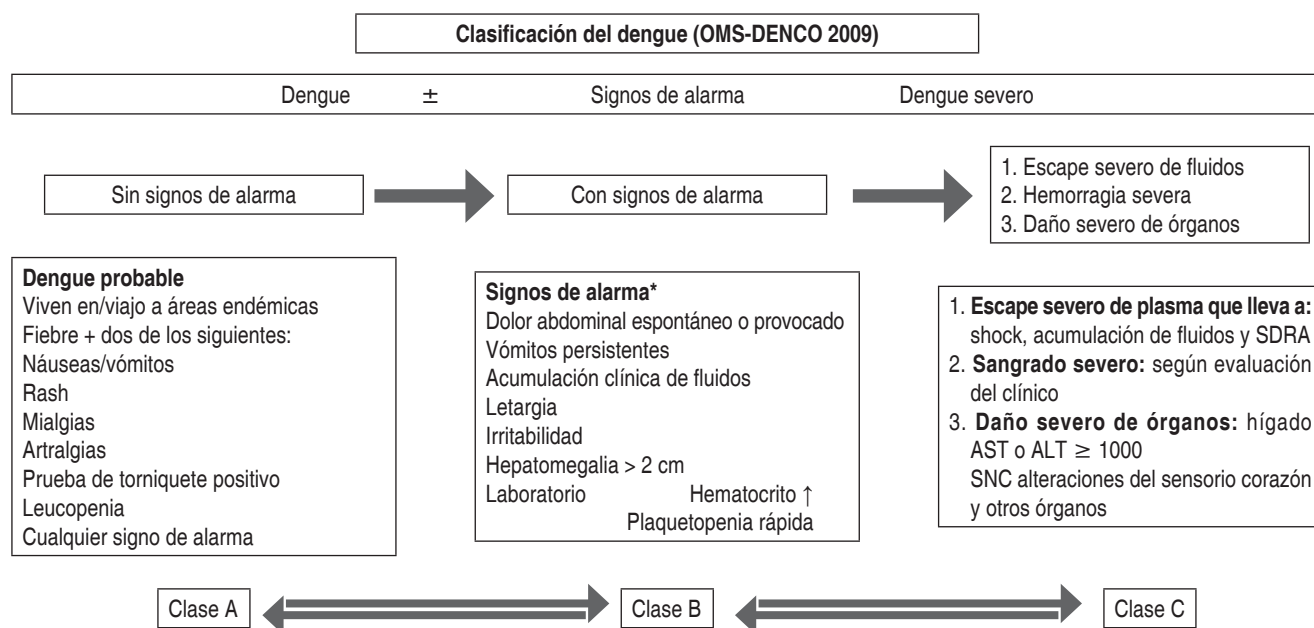


Figura 5. Nueva clasificación del dengue.

de alarma y sin ellos, pero con condiciones coexistentes de gestación, edades extremas de la vida, enfermedad hemolítica crónica y cualquier enfermedad crónica o pacientes con tratamientos con anticoagulantes o corticoides.

Grupo C. Tratamiento de urgencia de tercer nivel de atención. Se enfoca principalmente al manejo del choque mediante aporte IV de soluciones cristaloides preferiblemente lactato de Ringer en un bolo de 20 mL/kg.

El estudio DENCO también permitió identificar algunos signos y síntomas presentes en los enfermos un día antes de agravarse, lo que permite al médico iniciar de manera precoz el tratamiento con reposición de líquidos por vía intravenosa, mejorando el pronóstico del paciente (figura 5).²

Carga de la enfermedad: La carga de la enfermedad expresada en años perdidos por discapacidad (DALYs) es de 0.42 X 1,000 habitantes, lo cual es semejante a la meningitis, el doble de hepatitis y un tercio de HIV/SIDA.⁴⁵

FISIOPATOLOGÍA

Las causas de la progresión de la enfermedad, así como los mecanismos involucrados en la fisiopatología y letalidad provocada por la infección con el VDEN, no han sido definidos claramente, pero se cree que factores

relacionados con el virus, huésped y medio ambiente contribuyen tanto a la fisiopatología como a la progresión de la enfermedad. Sin embargo, hasta hoy se sostiene la hipótesis de Halstead, basada fundamentalmente en la existencia y amplificación de anticuerpos no neutralizantes dependientes de la infección con VDEN.^{8,46,47}

El VDEN tiene gran afinidad por las células del sistema fagocítico mononuclear. Después de la picadura, el primer foco de infección en el huésped es la piel. De ahí, el virus se replica en los macrófagos y células de Langerhans, con ulterior diseminación hacia los ganglios linfáticos regionales (viremia primaria) propagándose al nivel sistémico por vía sanguínea. En el torrente sanguíneo, el virus penetra en los macrófagos y monocitos, ya sea por medio de receptores o mediante la unión antígeno-anticuerpo, induciendo la producción de citosinas (interferón γ , factor de necrosis tumoral α , entre otros), desencadenando una respuesta inflamatoria sistémica que causa muerte celular por necrosis.¹⁰

El sangrado en la FHD no tiene explicación satisfactoria. Se ha mencionado la posible existencia de actividad procoagulante y fibrinolítica (debida a mayor actividad de plasmina por aumento en la liberación del factor activador del plasminógeno) que, por una parte, se encuentra aumentada y, por la otra, con disminución de los anticoagulantes naturales (por disminución de su síntesis hepática) principalmente de antitrombina III,

proteína C y S. También en el DH se ha demostrado la activación del sistema del complemento, pudiéndose detectar en los casos graves concentraciones elevadas de las proteínas C3 y C1q, donde se cree que los complejos virus-anticuerpos circulantes activan la cascada del complemento. La principal alteración fisiopatológica es la extravasación de líquidos, debido al daño endotelial resultando en el aumento de la permeabilidad capilar por exceso de citosinas (principalmente IL2, IL6, IL8 y óxido nítrico) y del factor de crecimiento endotelial vascular A (VEGF-A), y que es causa de los signos de alarma y de gravedad, esto debido al aumento de citoquinas, lo que provoca extravasación del plasma, llevando a la deshidratación la cual se presenta entre las 48 a 72 horas después del periodo febril. La falta de una adecuada terapéutica para el tratamiento de la FD es consecuencia de diversos factores, donde se incluye el entendimiento limitado de los mecanismos moleculares que interactúan entre VDEN y el hospedero humano.^{8,9,34} Por otra parte, existe infiltrado mononuclear perivascular en músculos, acumulación de lípidos, cambios mitocondriales y aumento en la enzima cretinfosfoquinasa.¹⁰

Como se ha mencionado, al presentarse una segunda infección, la presencia de anticuerpos heterotípicos generados en una infección primaria facilita el ingreso del virus al monocito, generando una gran replicación viral haciendo más severa la infección. Al lisarse el monocito libera citosinas desencadenando un proceso inmunopatológico de la enfermedad. Estas citosinas liberadas lesionan directamente al monocito, célula endotelial y hepatocito, aumentando el daño vascular, la permeabilidad vascular y la fuga capilar. La formación de complejos inmunes activa al complemento C3a y C5a que en presencia de IFN-gamma y TNF aumenta la lesión endotelial.⁴⁸

DIAGNÓSTICO POR LABORATORIO

Como en la mayoría de las infecciones de etiología viral, es necesaria la confirmación en el laboratorio cuando se sospecha de infección por el VDEN. Para ese fin, se cuentan con pruebas que pueden detectar la presencia del virus, como el aislamiento viral y las pruebas moleculares o la determinación de anticuerpos a través de pruebas serológicas.⁵

Técnicas indirectas para el descubrimiento viral²⁹

Éstas se refieren a las técnicas serológicas tradicionales para descubrir anticuerpos contra un determinado agente viral. Estos ensayos pueden clasificarse en tres grupos:

- Los que dependen de la capacidad del anticuerpo que se une al antígeno para ejercer alguna función no relacionada con el virus. Se incluyen cualquiera de las siguientes: fijación del complemento, hemoaglutinación indirecta o aglutinación por látex.
- Los que miden la capacidad de los anticuerpos para bloquear la función viral específica: neutralización, inhibición de la hemoaglutinación, inhibición de neuraminidasa, hemaglutinación viral y la actividad de neuraminidasa.
- Los que miden directamente la interacción antígeno-anticuerpo: IFA indirecta, RIA, EIA, inmunoblot y Western blot.

Determinación de anticuerpos contra dengue

Existen cinco pruebas serológicas usadas para el diagnóstico:

Inhibición de la hemoaglutinación: Método estándar para el diagnóstico por su alta sensibilidad. Útil para distinguir entre una infección primaria de una secundaria. En infecciones primarias, se detecta al quinto o sexto día del inicio de los síntomas (títulos 1:10), en la fase de convalecencia ($\leq 1:640$). En infecciones secundarias o terciarias, los anticuerpos se detectan fácilmente con un rápido aumento en los títulos de los anticuerpos ($\geq 1:120$). En títulos de 1:1,280 o mayor en muestras recogidas en la fase aguda o al principio de la convalecencia es indicativo de infección secundaria.

Fijación del complemento: No se utiliza de manera rutinaria para el diagnóstico por ser compleja y requerir personal altamente calificado para su elaboración. El principio se basa en el consumo del complemento durante la reacción antígeno-anticuerpo. Los anticuerpos detectados por esta técnica generalmente aparecen después de los detectados por la técnica anterior.

Prueba de neutralización: Prueba serológica más sensible y específica para el diagnóstico de la infección por el virus que se detecta por periodos largos. Esta técnica puede ser utilizada para detectar el serotipo en infecciones primarias, ya que una respuesta relativamente monotípica se observa en el suero de los pacientes durante la fase convaleciente. En infecciones secundarias y terciarias la determinación del serotipo por esta técnica no es siempre confiable. Sus principales desventajas son su alto costo, el tiempo prolongado que se necesita para su realización y las dificultades técnicas asociadas.⁵

Determinación de anticuerpos IgM específicos contra dengue: Las pruebas de laboratorio que con mayor frecuencia se utilizan para confirmar el diagnóstico son la determinación de IgM mediante técnica de EIA, la

cual demuestra la presencia de infección aguda; sin embargo, para que esta prueba tenga validez, la muestra debe obtenerse entre 7 y 30 días después del inicio de los síntomas. Algunos autores sugieren que el estudio de la IgM debe quedarse reservado para la etapa inicial y final de periodos epidémicos: el primero para dar la confirmación y al final para precisar interrupción de la transmisión.^{2,5,12,24,28,34}

Las IgG tienen un comportamiento diferente (Figura 6): en la primera infección se desarrollan de manera relativamente lenta a partir de la primera semana del cuadro clínico, alcanzando su pico máximo de tres a cuatro semanas, con niveles detectables por pocos años. Durante una infección secundaria, la respuesta es más rápida, más intensa y más prolongada, con valores superiores en la primera o segunda semana de evolución, además que mantiene niveles detectables durante varios años.²⁸

Técnicas directas para la demostración viral

Son aquellas que visualizan la partícula viral o su efecto celular específico como las tinciones para microscopia de luz, microscopia electrónica y el cultivo o aislamiento viral.

Aislamiento viral

Existen cuatro métodos de aislamiento:

- Inoculación intracerebral de ratones recién nacidos. Esta técnica tiene varias desventajas, incluyendo su alto costo, el tiempo largo para el aislamiento y su baja sensibilidad.

- Inoculación en cultivos celulares de mamíferos. Presenta las mismas desventajas que la técnica anterior, ya que se requieren múltiples pasos antes de inducir efectos citopáticos en las células infectadas.
- Inoculación intratorácica de mosquitos. Es un método más sensible, pero el menos usado. En esta técnica se utilizan cuatro especies del mosquito: *Aedes aegypti*, *A. albopictus*, *Toxorhynchites amboinensis* y *T. splendens*.
- Cultivo en células de mosquito. Es una técnica recientemente desarrollada, existen tres líneas celulares con sensibilidad comparable; sin embargo, las más utilizadas son las C6/36 elaboradas a partir de células de *Aedes albopictus*.⁵

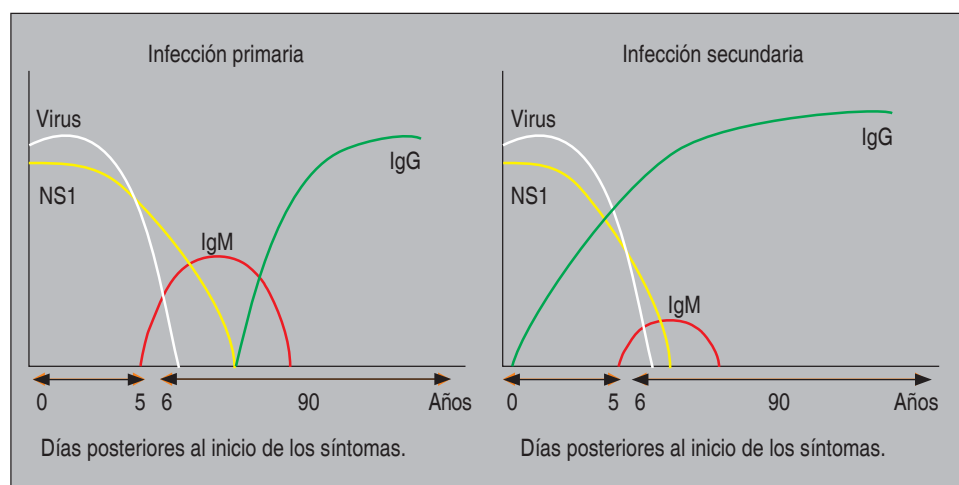
Diagnóstico molecular

Métodos que pueden detectar al virus durante la fase aguda de la enfermedad:

- Hibridación del ácido nucleico*. Se realiza a partir del RNA extraído del virus del dengue procedente de los sobrenadantes de cultivos celulares o de grupos de mosquitos. Esta técnica sirve para estudios epidemiológicos y puede utilizarse como diagnóstico viral a partir de tejidos obtenidos de autopsias.
- Transcripción reversa de la reacción en cadena de la polimerasa (RT-PCR)*: método rápido, sensible y simple. Esta técnica si está bien estandarizado puede utilizarse para la detección del genoma en las muestras clínicas humanas, biopsias, tejidos de autopsias y de mosquitos.

Figura 6.

Comportamiento de los anticuerpos en la infección por dengue.



Cuadro II. Resumen de los métodos diagnósticos de dengue de acuerdo a sus características operacionales, costos, ventajas y limitaciones.

Métodos diagnósticos	Diagnóstico de infección aguda	Tiempo de resultados	Espécimen	Tiempo de recolección después del inicio de síntomas	Requerimiento necesario	Costo	Ventajas	Limitaciones
Aislamiento viral e identificación del serotipo	Confirmación	1-2 semanas	Sangre total, suero o tejidos	1-5 días	• Cultivos celulares o en mosquitos • Laboratorios BSL-2/BSL-3 • Microscopio de fluorescencia o equipo de biología molecular	\$\$\$	• Especificidad • Identifica serotipo con uso de anticuerpos específicos	• Experiencia • Infraestructura • Tiempo de resultados • No diferencia de infección primaria de secundaria
Detección de ácidos nucleicos	Confirmación	1-2 días	Tejido, sangre total, suero o plasma	1-5 días	• Laboratorios BSL-2 o equipo de biología molecular	\$\$\$	• Mayor sensibilidad y especificidad • Posible identificar serotipo • Diagnóstico temprano de la infección	• Falsos positivos potenciales por contaminación • Costo • Experiencia • Requiere equipamiento costoso • No diferencia infección primaria de secundaria
Detección de antígeno	No confirmado	1 día	Suero	1-6 días	• EIA	\$\$	• Fácil de realizar • Diagnóstico temprano	• No es muy sensible como el aislamiento viral o la determinación de ARN
	Confirmado	< 1 día	Tejido para inmunoquímica	No aplica	• Cortes histológicos	\$\$\$		
IgM EIA	Probable	1-2 días	Suero, plasma o sangre total	> 5 días	• EIA	\$	• Útil para confirmación de infección aguda • Costo • Fácil de realizar • Distingue entre infección primaria y secundaria	• Puede fallar en caso de que los niveles de IgM sean bajos o poco detectables en infecciones secundarias. • Necesita dos muestras • Atrasa en la confirmación del diagnóstico
IgM rápida	Probable	30 minutos		> 5 días	• No se requieren elementos adicionales	\$		
IgG por EIA o test de neutralización	Confirmado	≥ 7 días	Suero, plasma o sangre total	1-5 días (fase aguda) ≥ 15 días (convaleciente)	• EIA • Laboratorios BSL-2 para neutralización	\$		

Tomado y modificado de: Dengue. Guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control. A joint publication of the World Health Organization (WHO) and the Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases. New edition 2009: 91-105.

Cuadro III. Interpretación de las pruebas diagnósticas de dengue.

Altamente sugestivo	Confirmatorio
Uno de los siguientes 1. IgM + en una sola muestra de suero 2. IgG - en una sola muestra de suero con valores de corte de 1,280 o mayor	Uno de los siguientes: 1. PCR + 2. Cultivo viral + 3. Seroconversión IgM en muestras pareadas 4. Seroconversión IgG en muestras pareadas o incremento de IgG en muestras pareadas

Tomado y modificado de: Dengue. Guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control. A joint publication of the World Health Organization (WHO) and the Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases. New edition 2009: 91-105.

Cuadro IV. Diagnóstico de dengue por laboratorio: ejemplos de buenas y malas prácticas.

	Buena práctica	Mala práctica
1. Cuándo se usa un test	Considerar antes de su uso para qué propósito fue desarrollada la prueba (fines diagnósticos o de investigación)	Utilización de un test inapropiado deja sin utilidad para el diagnóstico
2. Cómo se utiliza un test	Estudios de seguimiento recomendados por el fabricante o procedimientos estandarizados con una buena práctica de laboratorio	No hacer seguimiento de acuerdo con las recomendaciones del fabricante No seguir los manuales de procedimientos del laboratorio para cada prueba o modificaciones del proceso con pobre validación
3. Principios de laboratorio	Procedimientos de calidad instituidos en el laboratorio Corrimiento de pruebas séricas pareadas en la misma prueba para valorar si se obtienen los mismos títulos Muestras séricas pareadas pueden ser analizadas en el mismo ensayo para valorar si corren en los mismos títulos	Resultados sin un control de calidad utilizado en el ensayo o personal practicante o equipamiento no calibrado Uso de kits sin validación Resultados no apropiadamente guardados Mezcla de diferentes lotes del reactivo Subinterpretación de resultados Muestras agudas no realizadas junto con muestras convalecientes

Tomado y modificado de: Dengue. Guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control. A joint publication of the World Health Organization (WHO) and the Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases. New edition 2009: 91-105.

La reacción en cadena de la polimerasa con transcripción reversa (RT-RCP) permite la identificación tanto del virus como del serotipo presente en una muestra de suero y que, a diferencia del EIA, ésta puede ser obtenida entre 24 horas y 5 días de iniciada la fiebre.^{12,34} Otras técnicas utilizadas para el diagnóstico abarcan la detección del antígeno NS1 así como pruebas rápidas mediante inmunocromatografía.¹²

Debido a que la rabdiomiólisis y la miocarditis se han asociado con esta infección, el diagnóstico se establece con una marcada elevación de la actividad de la creatinfosfoquinasa (CPK) sérica y la isoenzima CPK-MB.²²

La hepatitis es una complicación frecuente en este tipo de pacientes (se ha detectado antígeno viral a nivel de hepatocitos y células de Kupffer), siendo el serotipo DEN-3 el que más se ha asociado con compromiso hepático. El compromiso hepático en pacientes con dengue es más frecuente en:⁴⁹

- Sexo femenino.
- Grupos etario entre 15 y 34 años.
- Infección secuencial (IgG positiva)
- Dengue hemorrágico.
- Encefalopatía asociada con VDEN.
- Pacientes con hepatopatías de base.

Por lo general, su curso clínico es limitado y rara vez progresa a falla hepática fulminante. A diferencia de otras hepatitis virales, existe una mayor elevación de AST (la cual se asocia con su liberación por lesión del miocito) con respecto a ALT. Otros parámetros reportados elevados son: bilirrubinas (29.7% casos) a expensas de ambas fracciones sin superar 30 mmol/L, fosfatasa alcalina aumentada (16.3%), gamma-glutamyl transpeptidasa (83%) e inversión de la relación albúmina-globulina (51.3%).⁴⁹

En los cuadros II y III se resume la comparación de las diferentes metodologías diagnósticas disponibles así como su utilidad diagnóstica.⁵⁰

En países con enfermedad endémica, es importante la organización de los servicios de laboratorio en el contexto de las necesidades del paciente y en las estrategias de control de la enfermedad. En el cuadro IV se dan ejemplos de buenas y malas prácticas de laboratorio.⁵⁰

DIAGNÓSTICO DEL CASO

- A) *Caso sospechoso*: Individuo con cuadro febril (≥ 38.1 °C) de inicio súbito, menor de 7 días de evolución, en quienes no es posible detectar un foco de infección y que presenta cefalea, mialgias, eritema o exantema, síntomas digestivos, manifestaciones de sangrado y/o signo de torniquete positivo.
- B) *Caso confirmado*: Caso sospechoso corroborado por las pruebas inmunológicas o por aislamiento del virus en el laboratorio de referencia. En caso de epidemia, todo paciente sospechoso que resida en esa zona.
- C) *Caso importado*: Aquel que se presenta en un área donde no hay evidencia de transmisión o que es área endémica pero que en el transcurso de 3 a 14 días anteriores estuvo en un área de transmisión comprobada por el laboratorio de referencia.
- D) *Caso de dengue hemorrágico*: Caso confirmado de dengue con trombocitopenia $\leq 100,000$ mm³y manifestaciones de aumento en la permeabilidad vascular: edema, ascitis, derrame pleural, derrame pericárdico, engrosamiento de la pared de la vesícula biliar e hipoproteïnemia. No se consideran el signo de torniquete ni la variación del nivel del hematócrito.
- E) *Choque por dengue*: Paciente con DH con pulso débil y rápido, presión arterial media inferior a la mínima normal para su edad y sexo. Puede presentarse piel fría, húmeda y alteración del estado mental.
- F) *Dengue con manifestaciones hemorrágicas inusuales*: Son pacientes con manifestaciones hemorrágicas graves en encéfalo, pulmones, aparato digestivo, aparato genitourinario o en piel.

- G) *Otras manifestaciones inusuales*: Encefalopatía, síndrome de Guillain-Barré, miocarditis, pancreatitis, insuficiencia hepática aguda, diarrea aguda, glomerulonefritis con insuficiencia renal, síndrome urémico hemolítico, rabdoimiolisis.^{23,45}

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Uno de los principales problemas en el tratamiento del dengue es la dificultad para distinguir esta arbovirosis de otras causas de síndrome febril agudo. El dengue debe ser tomado como una entidad de descarte en todo paciente febril. El diagnóstico diferencial incluye enfermedades como influenza, gastroenteritis, rubéola, fiebre tifoidea y leptospirosis, entre otras entidades infecciosas, cuya presentación clínica es muy similar a la generada por el dengue. Otras entidades clínicas que hay que tener en cuenta incluyen además, un amplio espectro de enfermedades víricas y bacterianas.⁵¹

TRATAMIENTO

Debido a que no existe ninguna vacuna disponible ni un antiviral ni un tratamiento específico, básicamente el abordaje terapéutico se basa en:

- a) Control del vector.
- b) Diagnóstico oportuno y clasificación de la enfermedad, siendo para los pacientes sin signos de alarma la hidratación oportuna, y para la fiebre el uso de paracetamol. En casos de pacientes con signos de alarma se sugiere hidratación endovenosa, y para los casos graves es necesario además de la hidratación; si existe daño de órganos se hará de acuerdo con la zona afectada (uso de aminos, corrección de acidosis, etcétera), así como el uso de hemoderivados ante la sospecha de sangrado (lo cual puede reducir la mortalidad a $\leq 1\%$).^{25,34}
- c) Debe tenerse cuidado en el manejo de drogas hepatotóxicas (acetaminofén o paracetamol), ya que pueden agravar la lesión hepática primaria del VDEN.⁴⁹

El desarrollo de vacunas en laboratorios y compañías farmacéuticas ha propiciado una variedad de tecnologías, incluyendo virus vivos, vacunas atenuadas (LAVs), vectores virales recombinantes, proteínas recombinantes y vacunas ADN. Un candidato a vacuna es CYD-TDV, la cual es una vacuna tetravalente recombinante de virus vivos atenuados producida en células Vero.⁵²

La OMS y la Organización Panamericana de la Salud (OPS) han establecido cuatro elementos básicos o principios necesarios para controlar el dengue:

Cuadro V. Factores de riesgo para fiebre por dengue y fiebre hemorrágica por dengue.

Factor del vector	Factores del individuo	Factores ambientales
○ Especies presentes • Longevidad • Preferencias alimenticias • Susceptibilidad a la infección y grado de viremia • Capacidad vectorial ○ Cantidad y tipo de recipientes • Permanente-temporales • Naturales-artificiales • Desechables-no desechables ○ Desplazamiento de criaderos ○ Densidad vectorial ○ Resistencia a medidas de control	○ Antecedentes de infección ○ Susceptibilidad y resistencia • Inmunidad de grupo ○ Características individuales • Edad, sexo, raza, ocupación • Estado nutricional • Enfermedades subyacentes ○ Susceptibilidad individual a FHD ○ Exposición al vector infectado ○ Desconocidos	○ Geográficos y ecológicos • Altitud sobre el nivel del mar • Latitud • Temperatura media anual • Precipitación pluvial media ○ Tipo de localidad • Urbana • Rural ○ Características de la vivienda • Materiales • Protección ○ Servicios públicos • Agua entubada • Recolección de basura
Factores de la población		Factores del virus
○ Antecedentes de la enfermedad • Frecuencia y distribución • Presentación clínica • Lapso de la circulación viral ○ Demográficos • Densidad de la población • Crecimiento y asentamientos • Migración	○ Inmunidad de grupo ○ Condiciones socioculturales que favorecen la presencia del vector • Conocimientos, hábitos y costumbres • Escolaridad • Participación social	○ Serotipos circulantes ○ Circulación simultánea de más de un serotipo ○ Virulencia ○ Riesgo de introducción de nuevos serotipos ○ Variantes o topotipos

Tomado de: Montesano CR, Ruiz MR. Vigilancia epidemiológica del dengue en México. Salud Pública Mex. 1995; 37 Supl: 64-76.

- Voluntad política de los gobiernos.
- Coordinación intersectorial.
- Participación activa de la comunidad.
- Fortalecimiento de las leyes sanitarias nacionales.^{26,53}

CONCLUSIONES

Hace 30 años se pensaba que los avances en la ciencia, los métodos de higiene y diagnóstico, así como el desarrollo de nuevos medicamentos y vacunas permitirían la reducción drástica en la prevalencia de las enfermedades infecciosas. Hoy, sin embargo, las enfermedades de este tipo se constituyen como las principales causas de

enfermedad y muerte en el mundo, y muchas de ellas van en aumento.⁶

La vigilancia epidemiológica de las enfermedades transmitidas por vector, en particular el dengue, ofrece grandes oportunidades y retos.

1. *Oportunidades:* La infección por el VDEN se considera como una emergencia epidemiológica, y dadas sus características debe ser considerada un complejo ecológico en cuanto a la integración ideal de la tríada agente-huésped-ambiente en la construcción de la historia natural de la enfermedad. La utilización de todos los elementos de vigilancia servirá para estudiar, analizar y predecir su presentación, y la posibilidad de emplear el enfoque de riesgo servirá para delinear el comporta-

miento de la enfermedad, cuantificando, estratificando y analizando los factores que participan en su presencia y transmisión, así como su presentación clínica.²⁸

2. Retos: En relación con nuestra capacidad tenemos que convocar y convencer a todas las áreas acerca de la necesidad de que participen todas las dependencias (estatales y municipales), la prensa, el sector educativo, la familia, etc., ya que sin la participación de todos ellos, las acciones de vigilancia y control nunca tendrán éxito.^{28,51}

Durante muchos años, el dengue ha sido una entidad olvidada. Diversos factores responsables del dramático resurgimiento de esta infección (principalmente por cambios sociodemográficos) no ha recibido la atención adecuada. Hoy en día se reconoce la necesidad de profundizar en el conocimiento de diferentes aspectos relativos de la enfermedad y con ello contribuir a disminuir el impacto del dengue hemorrágico, al desarrollo y aplicaciones de vacunas y a profundizar en la patogenia de esta entidad, lo que permita predecir el comportamiento del padecimiento y ponderar el peso de cada uno de estos factores para modificar la historia natural de la enfermedad en la población.²⁸

En el *cuadro V* se presentan los factores de riesgo más claramente implicados en la enfermedad. La carga principal que impone el dengue a los países afectados no radica en el número de muertes, sino por el enorme número de hospitalizaciones y de días de enfermedad. ¿Cómo responder a una epidemia de dengue?, con una buena preparación dirigida a cumplir la meta fundamental: prevenir la infección y minimizar sus efectos en las personas afectadas.⁵⁴⁻⁵⁶

REFERENCIAS

- Guzmán MG. El dengue y el dengue hemorrágico ¿una entidad olvidada? *Rev Cubana Med Trop.* 2002; 54 (3): 169-170.
- Hoyos RA, Pérez RA, Hernández ME. Espectro clínico del dengue. *Revista Cubana de Medicina.* 2012; 51 (1): 61-68.
- Altagracia MM, Kravzov JJ, Moreno BC, López NF, Martínez NJM. Las enfermedades «olvidadas» de América Latina y el Caribe: un problema de salud pública global. *Rev Mex Cienc Farm.* 2012; 43 (1): 33-41.
- Sabchareon A, Wallace D, Sirivichayakul C, Limkittikul K, Chanthavanich P, Suvannadabha S, Jiwariyavej et al. Protective efficacy of the recombinant, live-attenuated, CYD tetravalent dengue vaccine in Thai schoolchildren: a randomised, controlled phase 2b trial. *Lancet.* 2012; 36 (12): 614-622.
- Cabezas SC. Dengue en el Perú: Aporte para su diagnóstico y control. *Rev Perú Med Exp Salud Pública.* 2005; 22 (3): 212-228.
- Lemos PG. Dengue, un problema social reemergente en América Latina. Estrategia para su erradicación. *Biocología Aplicada.* 2006; 23: 130-136.
- Becquart P, Wauquier N, Nkoghe D, Ndjoi-Mbiguino A, Padilla C, Souris M et al. Acute dengue virus 2 infection in Gabonese patients is associated with an early innate immune response, including strong interferon alpha production. *BMC Infect Dis.* 2010; 10: 356-366.
- Assunção-Miranda I, Amaral FA, Bozza FA, Fagundes CT, Sousa LP, Souza DG, Pacheco P et al. Contribution of macrophage migration inhibitory factor to the pathogenesis of dengue virus infection. *FASEB J.* 2010; 24: 218-228.
- Rivas LR, Chaín CA, Murillo LJ, Ramírez ZMG, Gadea AT, López LE. Manifestaciones hemorrágicas en el dengue. *Rev Biomed.* 2005; 16: 87-94.
- Fajardo DG, Meljem MJ, Vicente GE, Venegas PFV, Mazón GB, Aguirre GHG. El dengue en México. Conocer para mejorar la calidad de la atención. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2012; 50 (6): 631-639.
- Nguyen TH, Lei HY, Nguyen TL, Lin YS, Huang KJ, Le BL, Lin CF et al. Dengue hemorrhagic fever in infants: a study of clinical and cytokine profiles. *JID.* 2004; 189: 221-231.
- Cabrera DC, Cedillo RR. Características clínicas del dengue en Yucatán. ¿Se cumplen los criterios de clasificación de la Organización Mundial de la salud? *Enf Inf Microbiol.* 2010; 30 (1): 6-14.
- Arizmendi MG, Mauriello RC, Maldonado RM, Fernández AM, Larreal M, Torres NG y cols. Correlación clínico-patológica en casos fatales de dengue en Maracaibo, Venezuela. *Rev Cubana Med Trop.* 2001; 63 (1): 44-51.
- López BR, Deulofeu BI, Fayad SY, Macías NMM, Delgado GM. Repercusión del dengue serotipo 3 sobre el embarazo y producto de la concepción. *Revista Cubana de Obstetricia y Ginecología.* 2010; 36 (2): 42-50.
- Gubler DJ. Epidemic dengue/dengue hemorrhagic fever as a public health, social and economic problem in the 21st century. *Trends Microbiol.* 2002; 10 (2): 100-103.
- Montes MT. Actualización en dengue. Parte 1. *Rev Soc Ven Microbiol.* 2001; 21 (1): 17-29.
- Torres LTM, Guerrero CoJL, Salazar EJG. Dimensiones culturales del dengue que favorecen o dificultan su prevención en México. *Rev Panam Salud Pública.* 2012; 31 (3): 197-203.
- Halstead SB, Heinz FX, Barrett AD, Roehrig JT. Dengue virus molecular basis of cell entry and pathogenesis, 25-27 June 2003, Vienna, Austria. *Vaccine.* 2005; 23: 849-856.
- Chen LC, Lei HY, Liu CC, Shieh SC, Chen SH, Liu HS et al. Correlation of serum levels of macrophage migration inhibitory factor with disease severity and clinical outcome in dengue patients. *Am J Trop Med Hyg.* 2006; 74 (1): 142-147.
- Bandyopadhyay S, Lum LC, Kroeger A. Classifying dengue: a review of the difficulties in using the WHO case classification for dengue haemorrhagic fever. *Tropical Medicine and International Health.* 2006; 11 (8): 1238-55.
- Castrillón ME, Iturrieta M, Cativelli S, Padilla F. Hallazgos ultrasonográficos en pacientes con dengue. Revisión de la literatura. *RAR.* 2010; 74 (1): 71-74.
- Pamo ROG, Caballero LJ, Lema OJ, Orihuela BY, Llamocca PP. Rabdomiólisis y miocarditis asociados con infección por el virus dengue. *Rev Peru Med Exp Salud Pública.* 2008; 25 (3): 340-342.
- Pizarro D. Dengue, dengue hemorrágico. *Acta Pediatr Costarric.* 2009; 21 (1): 8-17.
- Durán CA, Lanza TM, Plata JA. Fisiopatología y diagnóstico del dengue. *Rev Med Hondur.* 2010; 78 (3): 136-141.
- González AL, Martínez RA, Villar LA. Evolución clínica de pacientes hospitalizados por dengue en una institución de salud de Bucaramanga, Colombia. *Biomédica.* 2008; 28: 531-543.
- Mora MM, Severiche RL, Cañón MW. Dengue con signos de alarma: reporte de caso y plan de cuidados de enfermería. *Rev Cuid.* 2011; 2 (2): 202-205.
- Dotres MC, Fallat MG, Rojo CM, Aliño SM, Martínez TE. Dengue hemorrágico en el niño. *Cuadernos de Salud Pública.* 1987; 2 (3): 158-180.

28. Montesano CR, Ruiz MR. Vigilancia epidemiológica del dengue en México. *Salud Pública Mex.* 1995; 37 Suppl: 64-76.
29. Acosta BC, Gómez CI. Biología y métodos diagnósticos del dengue. *Rev Biomed.* 2005; 16: 113-137.
30. Valderrama AM, Velasco MM, Molina López AJ, Perea Ayala A, Noguera Quiñones D. Evaluación del manejo de pacientes pediátricos con diagnóstico de dengue en una clínica infantil de mediana complejidad, de acuerdo con la nueva guía de la OMS. *Rev Col Salud Libre.* 2011; 9: 33-44.
31. Murillo Llanes J, Soto VJ, Flores FP, Peraza GF. Caracterización clínica y epidemiológica del dengue. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2007; 45 (5): 485-491.
32. Torres LTM, Soltero AR, Herrera PJI. Dimensiones culturales sobre el dengue en profesionales de la salud de México y Colombia. *Rev Salud Pública.* 2012; 14 (1): 67-80.
33. Chuc S, Hurtado DM, Schilman A, Riojas RR, Rangel H, González FMI. Condiciones locales de vulnerabilidad asociadas con dengue en dos comunidades de Morelos. *Salud Pub Mex.* 2013; 55 (2): 170-178.
34. Céspedes LM, Mendoza G, Díez M. Caso inusual de dengue. *Rev Soc Bol Ped.* 2012; 51 (1): 15-18.
35. Velandia ML, Castellanos JE. Virus del dengue: estructura y ciclo viral. *Infectio.* 2011; 15 (1): 33-43.
36. Ahmad Nizal MG, Rozita H, Mazrura S, Zainudin MA, Hidayatullah O, Faridah MA et al. Dengue infections and circulating serotypes in Negeri Sembilan, Malaysia. *Malaysian Journal of Public Health Medicine.* 2012; 12 (1): 21-30.
37. Carlos Yáber V. Rol de las proteínas no estructurales en los eventos de replicación del ARN del virus del dengue: propuesta de un modelo de replicación del ARN. *Rev Peru Med Exp Salud Pública.* 2003; 20 (1): 51-57.
38. Cruz Cubas A, Rolland Burger L. El virus del dengue. *Diagnóstico.* 2002; 41 (4): 165-172.
39. Monath TP, Tsai T. Flavivirus. In: Richman DD, Whitley RJ, Hayden FG (eds). *Clinical Virology.* New York: Churchill Livingstone Inc; 1997: 1133-1185.
40. Deen JL, Harris E, Wills B, Balmaseda A, Hammond SN, Rocha C, et al. The WHO dengue classification and case definitions: time for a reassessment. *Lancet.* 2006; 368: 170-173.
41. Del Ángel RA. Entrada del virus del dengue: Moléculas que pueden modular la patogenia viral. *Cinvestav.* Julio-Septiembre 2006: 38-43.
42. Corrales AE, Hun OL. Nuevas perspectivas sobre la patogénesis del dengue. *Acta Med Costarric.* 2012; 54 (2): 75-85.
43. Leiva CH, Castro O, Parra JL. Aspectos Clínicos del Síndrome del dengue con manifestaciones hemorrágicas en pediatría. *Rev Diagnóstico.* 2004; 43 (1): 23-27.
44. Guha-Sapir D, Schimmer B. Dengue fever: new paradigms for a changing epidemiology. *Emerg Themes Epidemiol.* 2005; 2 (1): 1.
45. Martínez TE. Dengue. *Estudios Avanzados.* 2008; 22 (64): 33-52.
46. Halstead SB. Observations related to the pathogenesis of dengue hemorrhagic fever. VI. Hypotheses and discussion. *Yale J Biol Med.* 1970; 42: 350-362.
47. Halstead SB. Pathogenesis of dengue. Challenge to molecular biology. *Science.* 1988; 42: 350-362.
48. Srikiatkachorn A, Ajariyakhajorn C, Endy TP, Kalayanaroj S, Libraty DH, Green S et al. Virus-induced decline in soluble vascular endothelial growth receptor 2 is associated with plasma leakage in dengue hemorrhagic fever. *J Virol.* 2007; 81 (4):1592-600. Epub 2006 Dec 6.
49. Katime ZA, Suárez PC. Hepatitis aguda por dengue virus y hepatotoxicidad por acetaminofén: A propósito de un caso. *Rev Col Gastroenterol.* 2005; 20 (3): 41-46.
50. Dengue. Guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control. A joint publication of the World Health Organization (WHO) and the Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases. New edition 2009: 91-105.
51. Beatriz CC, Ramón BA, Sebastián MAH, Vanessa del Carmen OV. Dengue en pediatría: Revisión. *Revista de Posgrado de la VI Cátedra de Medicina* 2007; 168: 26-33.
52. Guy B, Barrere B, Malinowski C, Saville M, Teyssou R, Lang J. From research to phase III: preclinical, industrial and clinical development of the Sanofi Pasteur tetravalent dengue vaccine. *Vaccine.* 2011; 29: 7229-7241.
53. Kourí G. El dengue, un problema creciente de salud en las Américas. *Rev Panam Salud Pública.* 2006; 19 (3): 143-145.
54. Espinoza GF, Osuna RJF, Newton SOA, Delgado IE, De la Cruz RM, Melnikov V. Presencia de anticuerpos IgG maternos anti dengue en un grupo de recién nacidos en Colima, México. *Waxapa.* 2011; 1 (4): 15-19.
55. Rigau JGG, Clark GG. Cómo responder a una epidemia de dengue: visión global y experiencia en Puerto Rico. *Rev Panam Salud Pública.* 2005; 17 (4): 282-293.
56. McBride WJ, Bielefeldt-Ohmann H. viral Dengue viral infections; pathogenesis and epidemiology. *Microbes Infect.* 2000; 2 (9): 1041-50.