

# Dengue: La siguiente enfermedad prevenible por vacunación

**Dr. Marte Hernández Porras\*. Dr. Napoleón González Saldaña\*\*.**

\* Médico adscrito al departamento de Infectología del Instituto Nacional de Pediatría.

\*\* Jefe del departamento de Infectología del Instituto Nacional de Pediatría.

## RESUMEN

El dengue (DEN) es la enfermedad infecciosa, febril, de origen viral, sistémica y dinámica, transmitida principalmente por el mosquito *Aedes*. Anualmente se estima que se presentan entre 50-100 millones de infectados en zonas endémicas. En México, la enfermedad se encuentra en 28 de los 32 estados de la República Mexicana. Se presentan 3 fases clínicas: febril, crítica y de recuperación. La prueba confirmatoria se realiza por RT-PCR. No existe a la fecha un tratamiento específico contra el DEN. La vacunación se encuentra finalizando estudios fase III.

## ABSTRACT

Dengue (DEN) is a viral and febrile systemic and dynamic infectious disease. Mainly transmitted by the mosquito *Aedes*. It is estimated that annually occur between 50-100 million people infected in endemic areas. In Mexico, the disease is found in 28 of the 32 states of Mexican Republic. There are presented 3 clinical phases: febrile, critical and recovery. Confirmatory testing is performed by RT-PCR. To date, there is not a specific DEN treatment. Vaccination is completing phase III studies.

El dengue (DEN) es la enfermedad transmitida por vector de más rápida propagación en el mundo. Anualmente se estima que se presentan entre 50-100 millones de infecciones por este virus en toda la orbe. Cerca de la mitad de la población mundial habita en zonas en las que el DEN es una enfermedad endémica.<sup>1,2</sup>

Es una enfermedad infecciosa, febril, de origen viral, sistémica y dinámica.

El virus del DEN es un arbovirus, ARN de cadena simple, pertenece al género *Flavivirus*, familia *Flaviviridae*, por lo que comparte algunas características con los virus de la fiebre amarilla y encefalitis japonesa.<sup>3-6</sup>

Se conocen 4 serotipos: DEN-1, DEN-2, DEN-3 Y DEN-4. Para cada uno de éstos existen algunas variantes genotípicas. Los diferentes serotipos circulan de forma variable en las diferentes regiones y países durante un mismo periodo. La circulación de los serotipos en una región o país a lo largo del tiempo también es variable, fundamentalmente originada por el acúmulo de susceptibles.<sup>3,5</sup>

El virus del DEN es fundamentalmente un virus del ser humano, únicamente los primates humanos y no humanos son susceptibles de infectarse, sin embargo los virus que afectan animales son diferentes de los que infectan a los animales.<sup>4-6</sup>

El mosquito *Aedes* es el principal vector transmisor, el *Aedes aegypti* es el que predomina en el continente americano, aunque actualmente el *Aedes albopictus* se encuentra circulando

también en el continente americano.<sup>2,3,5</sup>

Los mosquitos *Aedes* tienen una relación muy estrecha con el humano debido a que en los sitios cercanos a los hogares, o dentro de ellos, estos insectos encuentran condiciones favorables para su reproducción y desarrollo, así como su fuente de alimentación. El uso de recipientes plásticos desechables, acúmulo de cacharros dentro de las casas, e incluso recipientes de uso común, como son floreros y macetas, pueden servir como criaderos para el mosquito. Por otro lado, el crecimiento poblacional y las condiciones de hacinamiento favorecen la diseminación de la enfermedad, así como también la alta movilidad de la población, ya que en corto tiempo las personas se trasladan de un lugar a otro.<sup>2,4,6</sup>

La hembra *Aedes* deposita sus huevecillos, que evolucionan a estadios de larva y pupa, en reservorios de agua "limpia", principalmente recipientes artificiales que se encuentran en las viviendas humanas. Cualquier recipiente en el que pueda acumularse y mantenerse estancada el agua puede funcionar como criadero para los mosquitos *Aedes*.<sup>4,6,7</sup>

El periodo de vida del mosquito es de 30 días en promedio, las hembras de la especie son hematófagas y durante cada ciclo de alimentación pueden picar a más de una persona, lo que favorece la diseminación de la enfermedad y esto ocasiona que en una misma familia aparezca más de un caso. El mosquito hembra es de hábitos diurnos, principalmente en las horas del día con menos calor. Diversos estudios han mostrado la

poca movilidad del vector: se considera que no se desplazan en un radio mayor a 100 metros; es así que se reconoce que la movilidad del ser humano es lo que favorece la diseminación de la enfermedad dentro y fuera de las comunidades.<sup>2-6</sup>

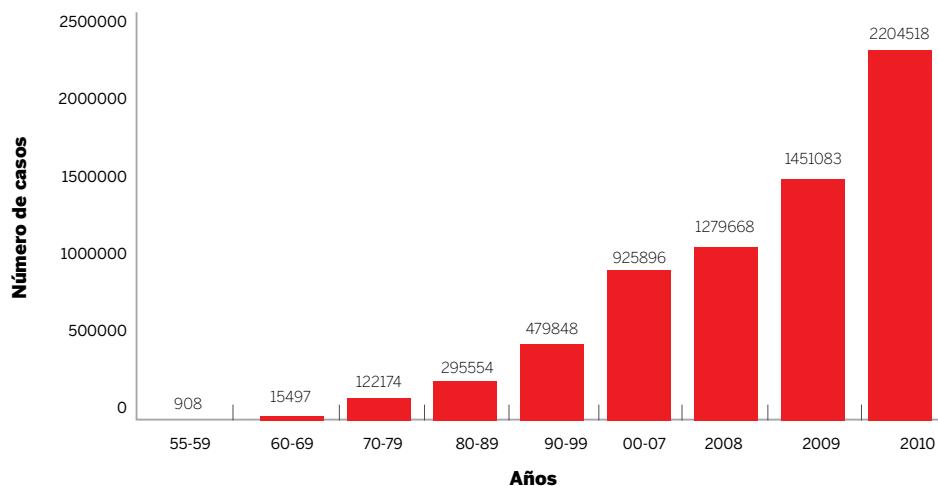
Después de que el mosquito se alimenta de una persona infectada por el virus del DEN, y que se encuentra en fase virémica, transcurren de 1–2 semanas para que el virus se replique en el intestino del mosquito y éste pueda ser transmitido a otros humanos, cuando el mosquito inicie un nuevo ciclo de alimentación.<sup>6</sup>

Cuando el virus se introduce en una población susceptible, la tasa de ataque es de 50 a 70%. Es por esto que cuando se introduce un nuevo serotipo en una región, encuentra gran cantidad de población susceptible de desarrollar la enfermedad, lo que genera la presencia de brotes originados por ese nuevo serotipo circulante.<sup>6</sup>

El DEN es una enfermedad que se presenta predominantemente en zonas tropicales y sub tropicales, aunque cada día se extiende a nuevas zonas.

En los últimos 50 años, su incidencia ha aumentado 30 veces, con la creciente expansión geográfica hacia nuevos países y regiones. Por esta razón, la Organización Mundial de la Salud (OMS), ha declarado que el DEN es la enfermedad transmitida por vector de más rápida propagación en el mundo.<sup>1</sup>

**Figura 1. Número de casos de dengue reportados anualmente por la organización mundial de la salud de 2008-2010**

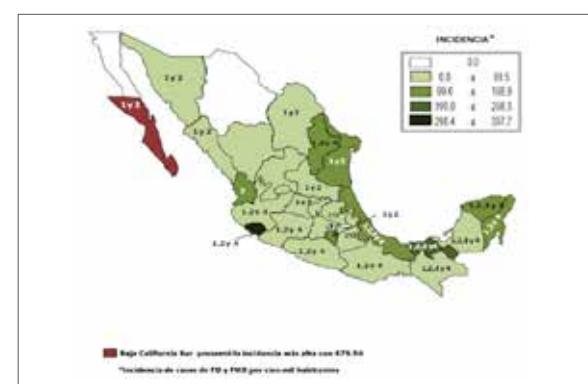


En México, aproximadamente el 50% de la población vive en zonas endémicas para DEN y la enfermedad se encuentra en 28 de los 32 estados de la República Mexicana.<sup>9, 10</sup>

Los cuatro serotipos circulan de forma concurrente o intermitente a lo largo de los estados endémicos en el país.

En México, aproximadamente el 50% de la población vive en zonas endémicas para DEN y la enfermedad se encuentra en 28 de los 32 estados de la República Mexicana.<sup>9, 10</sup>

Los cuatro serotipos circulan de forma concurrente o intermitente a lo largo de los estados endémicos en el país.



Para el año 2013, en México, se reportaron 62,330 casos confirmados, de los cuales 43,663 fueron clasificados como fiebre por DEN. La Secretaría de Salud estima que la cifra real de casos en 2013 fue de 125,745 casos de enfermedad por DEN, de los cuales, 19,822 casos (15%) correspondieron a fiebre hemorrágica por DEN.<sup>9,10</sup> De acuerdo con el Sistema Nacional de Información en Salud en México, el número de hospitalizaciones registradas en el país para el año 2012,

fue de cerca de 29,000, y poco menos de 180 defunciones.<sup>11</sup>

De acuerdo con algunos estudios, existe subregistro de la enfermedad en la mayor parte del mundo, estimando que la cifra de casos que se atienden en forma ambulatoria debe multiplicarse por 2.5 a 5.6 veces, y la cifra de casos hospitalizados de 2–15 veces.<sup>12,13</sup>

Después de la picadura del mosquito a un individuo, se presenta un periodo de incubación que dura de 3 a 14 días, con un promedio de 7 días; el virus se replica en nodos linfáticos locales, y al 2-3 día el virus se disemina vía hematógena a varios tejidos. El virus circula en la sangre entre 4 a 5 días en monocitos infectados, células B y T y se replica durante varios días en tejidos. Si bien, el virus puede establecerse en cualquier sitio del organismo, éste tiene predilección por algunos tejidos, como son la piel, médula ósea, el hígado, bazo, pulmón, timo, riñón, los nódulos linfáticos.<sup>2</sup>

La respuesta inmune es principalmente dirigida contra la proteína E, sin embargo, cuando se liberan formas inmaduras del virus se produce respuesta contra la proteína de pre-membrana y la proteína NS1, que es una proteína que no se incorpora a la estructura viral, y que es liberada fuera de la célula, produciendo una respuesta mediada por complemento que favorece la eliminación de las células infectadas.<sup>14,15</sup>

Es importante tener en cuenta que la respuesta inmune al DEN es un fenómeno complejo, es así que en una infección primaria tenemos desarrollo de anticuerpos homotípicos y heterotípicos (contra los 4 serotipos); sin embargo, la duración de los anticuerpos heterotípicos dura pocos meses, por lo que no hay protección cruzada importante. Es por esta razón que una persona puede tener más de 1 episodio de DEN durante su vida.<sup>14–16</sup>

El DEN grave es consecuencia de la reacción inmunopatológica del organismo, lo que depende en parte del balance entre la respuesta innata y la respuesta adaptativa (Anticuerpos-Células T).<sup>14–16</sup>

La infección por el virus del DEN es una enfermedad sistémica y dinámica. Las manifestaciones clínicas tienen muy amplio espectro: pueden ser inespecíficas, que se confunden con resfriado común, o puede llegar a cuadros hemorrágicos

y choque distributivo.<sup>2,14,15</sup>

La clasificación del DEN se modificó en el año 2009, debido a la necesidad de contar con una clasificación más sensible y específica, principalmente para los casos graves.<sup>2</sup>

La clasificación actual incluye 3 grupos:

DEN sin datos de alarma:

- Vivir o haber viajado a zonas endémicas
- Fiebre y dos o más de los siguientes criterios:

- Náusea, vómito
- Erupción cutánea
- Molestias y dolores
- Prueba de torniquete positiva
- Leucopenia
- DEN con datos de alarma:

- Lo anterior más alguno de los siguientes datos de alarma:

- Dolor abdominal intenso o abdomen doloroso a la palpación
- Vómitos persistentes
- Acumulación clínica de líquidos
- Sangrado de mucosas
- Letargia, agitación
- Hepatomegalia >2 cm
- Laboratorio: aumento del hematocrito concurrente con rápida disminución del número de plaquetas

DEN grave:

Extravasación grave de plasma que conduce a:

- Choque (SCD)
- Acumulación de líquidos con insuficiencia respiratoria
- Sangrado intenso según la evaluación del médico tratante
- Compromiso orgánico grave:
  - Hígado: AST o ALT 1000
  - Sistema Nervioso Central: alteración de la conciencia
  - Corazón y otros órganos

Las manifestaciones clínicas de la enfermedad pueden variar en algunos grupos de edad, comúnmente los lactantes y niños pequeños pueden presentar cuadros con fiebre y eritema máculo-papular que a menudo se confunde con otras patologías; los niños mayores y adultos pueden presentar un síndrome febril leve o enfermedad característica con inicio súbito e incapacitante. Hasta ahora no se tiene certeza si la diferencia en las manifestaciones en ambos grupos es dependiente de la edad o de la exposición previa al virus del DEN.<sup>6,17</sup>

En el cuadro característico de DEN se presentan 3 fases:

La fase febril dura de 2 a 7 días y se acompaña de cefalea frontal, dolor retro-ocular, mialgias, artralgias, puede haber o no eritema de la piel. En algunos casos se encuentra inyección conjuntival, anorexia, náusea, vómito, faringe inflamada, linfadenopatía, y pueden haber o no algunas manifestaciones hemorrágicas leves, como son las petequias, gingivorragia,

epistaxis y puede encontrarse también hepatomegalia. En esta fase puede observarse algún grado de leucopenia y de trombocitopenia.<sup>2,4,18</sup>

En la fase crítica inicial alrededor del día 3 al 7, la temperatura cae y puede presentarse aumento de la permeabilidad capilar. La gravedad de la extravasación es variable y habitualmente ocurren derrame pleural y ascitis. Cuando ocurre extravasación y no se detecta o maneja a tiempo sobreviene el choque, que si se prolonga lleva a hipoperfusión, acidosis metabólica, falla orgánica, etc. En esta fase se observa un incremento del hematocrito, éste será mayor cuanto mayor sea la extravasación que se presente y se retarde el tratamiento del paciente, la leucopenia se mantiene y la trombocitopenia se agrava.<sup>2,4,18</sup>

Cuando un paciente sobrevive las 24 o 48 horas de la fase crítica, inicia la fase de recuperación y en las siguientes 48–72 horas ocurre reabsorción del plasma, mejoran las condiciones generales y el apetito. Los parámetros hematológicos inician la recuperación.<sup>2</sup>

También puede haber transmisión vertical de la enfermedad. En esos casos, de acuerdo con la edad de gestación en que se presente la infección, las manifestaciones pueden ir desde el aborto o la presencia de DEN neonatal.<sup>19</sup>

No se conocen hasta ahora todos los determinantes para el desarrollo de enfermedad grave, sin embargo se han reconocido algunos factores de riesgo reportados para el desarrollo de DEN grave. Éstos son: edad, embarazo, presencia de co-morbilidades como diabetes mellitus, hipertensión arterial, asma, enfermedad hepática previa, entre otros.<sup>4,20</sup>

La evaluación y detección oportunas de la enfermedad son fundamentales para el manejo de la enfermedad, cuando se encuentra el paciente en una zona endémica debe investigarse la posibilidad de la presencia de la enfermedad e iniciarse tratamiento de sostén. Sin embargo, en las zonas no endémicas es importante investigar los antecedentes de viajes a zonas endémicas.<sup>2</sup>

Para el diagnóstico de la enfermedad existen diferentes pruebas que están indicadas en diversos períodos después del inicio de la enfermedad. Durante los primeros 5 días se utilizan pruebas de aislamiento viral, detección del ARN o detección del antígeno. En México se utiliza generalmente la prueba de NS1. Después del 5º día de iniciada la enfermedad, se utiliza la respuesta de anticuerpos con medición de anticuerpos IgM, para diagnosticar infección aguda. La prueba diagnóstica más específica es la RT-PCR y es aceptada como prueba confirmatoria de DEN. El resto de exámenes complementarios dependerá de las condiciones clínicas del paciente.<sup>2,4</sup>

Entre los diagnósticos diferenciales se encuentran las

infecciones por rickettsias, influenza, leptospirosis, y el recientemente en América chikungunya, hepatitis viral, sepsis bacteriana, fiebre tifoidea, infección por enterovirus, esto varía de acuerdo con la epidemiología, la gravedad y fase de la enfermedad.<sup>2,4</sup>

No existe a la fecha un tratamiento específico contra el DEN, éste depende de los síntomas y de las complicaciones que puedan presentarse.

El tratamiento incluye, fundamentalmente, analgésico y antipirético (paracetamol) y la hidratación con vida suero oral o en los casos que se requiera con soluciones parenterales.<sup>2,4</sup>

Las medidas higiénicas en el hogar y ambientales son la única forma de prevención hasta el momento.

Las medidas para evitar los criaderos son la mejor forma de impedir la reproducción del mosquito *Aedes* y por lo tanto su trasmisión.<sup>7</sup>

Actualmente se encuentran en investigación vacunas contra esta enfermedad, sin embargo, es importante tener un contexto de por qué siendo una enfermedad tan antigua y de tan rápida expansión, no se cuenta con una vacuna.

Desde hace más de 70 años se ha intentado desarrollar una vacuna contra el DEN. Entre las dificultades principales con las que se han enfrentado los diversos investigadores de la vacuna están: primero se trata de una padecimiento para el cual no existe un modelo animal, lo que dificulta los ensayos clínicos; no existe un subrogado de eficacia; otro factor importante es la presencia de distintos serotipos y la necesidad de desarrollar una vacuna que ofrezca protección contra los cuatro serotipos, considerando el riesgo teórico de desarrollar una enfermedad incrementada por anticuerpos (infección más severa en la segunda infección). Adicionalmente a lo anterior, la epidemiología de la enfermedad varía de región en región y de tiempo en tiempo; por otra parte ha sido necesario desarrollar estudios de eficacia en ausencia de un correlato de protección.

Éstos son algunos de los factores que han hecho tan complejo el desarrollo de una vacuna; sin embargo, recientemente se presentaron los resultados del primer estudio fase III de una vacuna contra el DEN realizado en Asia, en donde se

obtuvo una eficacia para los 4 serotipos de un 56.8% y se demostró un adecuado perfil de seguridad.<sup>21</sup>

Ésta es la primera vez que una vacuna candidato completa estudios fase III.

Ante esto el mundo tiene la posibilidad de tener finalmente

la posibilidad de implementar una medida preventiva complementaria a las estrategias que se realizan actualmente, con lo que se podrá lograr un mayor impacto en las actividades de control de este problema de salud pública.

## REFERENCIAS

1. Global strategy for dengue prevention and control 2012-2020, disponible en: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/75303/1/9789241504034\\_eng.pdf?ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/75303/1/9789241504034_eng.pdf?ua=1)
2. Organización Panamericana de la Salud. Organización Mundial de la Salud. Dengue: Guías para el diagnóstico, tratamiento, prevención y control. La Paz, Bolivia, OPS/OMS, 2010.
3. San Martín JL, Brathwaite O, Zambrano Betzana, Solórzano JO, Bouckenooghe A, Dayan G, Guzmán MG. The epidemiology of Dengue in the Americas over the last three decades: A worrisome reality. 2010, Am J Trop Med Hyg; 82:128-35.
4. Simmons CP, Farrar JJ, Vinh Chau N, Wills B. Dengue. 2012, N Engl J Med; 366:1423-32.
5. Lindenbach B, Thiel HJ, Rice CM. Flaviviridae: The viruses and their replication, en: Fields Virology, 5th edition. DM Knipe and Howley PM, EDs. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia 2007.
6. Gubler, DJ. Dengue and Dengue Hemorrhagic Fever. ClinMicrobiol Rev. 1998;11:480-496.
7. Tapia-Conyer R, Méndez-Galván J, Burciaga-Zuñiga P. Community participation in the prevention and control of dengue: the patio limpio strategy in México. 2012, Paediatrics and International Child Health, 32 (S1): 10-13.
8. Bhatt S, Gething PW, Brady OJ, Messina JP, Farlow AW, Moyes CL, et al. The global distribution and burden of dengue. Nature, 2013; 496:504-507.
9. Secretaría de Salud, Mexico. Disponible en: [http://www.epidemiologia.salud.gob.mx/dgae/infoepid/inicio\\_anuarios.html](http://www.epidemiologia.salud.gob.mx/dgae/infoepid/inicio_anuarios.html) anuarios 2013, Consulta: 20/Ago/2014.
10. Secretaría de Salud México. [http://www.epidemiologia.salud.gob.mx/dgae/panodengue/intd\\_dengue.html](http://www.epidemiologia.salud.gob.mx/dgae/panodengue/intd_dengue.html) Consulta 20/Ago/2014.
11. Dirección General de Información en Salud (DGIS). Base de datos de egresos hospitalarios por morbilidad en Instituciones Públicas, 2004-2007. [en línea]: Sistema Nacional de Información en Salud (SINAIS). [México]: Secretaría de Salud. <<http://www.sinais.salud.gob.mx>> [Consulta: 25mayo 2014].
12. Shepard D, Betancourt CM, *et al*. ASTMH 2013. Poster 1062.
13. Shepard D, Coudeville L, Holasa Y, Zambrano B, *et al*. Economic impact of dengue illness in the Americas. Am J Trop Med Hyg. 2011; 84:200-7.
14. Rothman A, Immunity to dengue virus: a tale of original antigenic sin and tropical cytokine storms. Nature, 2011;11:532-43.
15. Martina BE, Koraka P, Osterhaus A. Dengue virus pathogenesis: an integrated view. 2009. Clin Microbiol Rev, 22:564-80
16. Olkowski S, Forshey BM, Morrison CR, Vilcarromero S, Halsey ES, Kochel TJ, Scott TW, Stoddard ST. Reduced Risk of Disease during Postsecondary dengue virus infections. JID, 2013;208:1026-1033.
17. Ramos C, García H, Villaseca J. Fiebre hemorrágica y síndrome de choque por dengue. Salud Pública Mex, 1993;35:39-55.
18. Malavigne GN, Fernando S, Fernando DJ, Seneviratne SL. Dengue viral infections. Postgrad Med J. 2004;80:588-601.
19. Salgado DM, Rodríguez JA, Lozano LP, Zabaleta TE. Dengue perinatal. Biomédica, 2013;33,sup1:14-21.
20. Karunakaran A, Mohammed W, Sheen SF, *et al*. Risk factors of mortality among dengue patients admitted to a tertiary care setting in Kerala, India. 2014, J Infect and Pub Health; 7:114-20.
21. Capeding MR, Tran N, Rezeki A, Hadinegoro S, *et al*. Clinical efficacy and safety of a novel tetravalent dengue vaccine in healthy children in Asia: a phase 3, randomised, observer-masked, placebo-controlled trial. Published Online July 11, 2014 [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61060-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61060-6).