

Actualización en aspectos epidemiológicos y clínicos del dengue

Updating in the epidemiological and clinical aspects of dengue

Antulio Hoyos Rivera¹; Antonio Pérez Rodríguez¹¹

¹Especialista de I Grado en Medicina Interna. Máster en Infectología. Hospital Clínico Quirúrgico "Dr. Miguel Enríquez". La Habana, Cuba.

¹¹Doctor en Ciencias de la Salud. Profesor e Investigador Titular. Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kouri". La Habana, Cuba.

RESUMEN

El dengue en la actualidad origina grandes epidemias en Las Américas y otras partes del mundo, principalmente en países pobres donde encuentra condiciones para su desarrollo y por ende causante de grandes daños económicos y sociales, es por ello que se hace necesario una actualización integral del tema en lo referente a su distribución mundial, situación en Las Américas, agente etiológico y vector. Se analiza el crecimiento demográfico, la urbanización y las deficiencias del saneamiento ambiental como los principales factores de riesgo. Se profundiza en el ciclo biológico del vector, período de transmisibilidad, cuadro clínico y principales complicaciones. La finalidad es contribuir al mejor conocimiento de la enfermedad con el propósito de disminuir su incidencia en los países del área. Se realizó para ello una búsqueda de artículos publicados recurriendo a los buscadores de *Yahoo*, *Medline*, *Google*, con las palabras claves: dengue, genoma viral, *Aedes aegyti*, epidemiología, aspectos clínicos y reservorio.

Palabras clave: Dengue, *Aedes aegyti*, epidemiología, aspectos clínicos.

ABSTRACT

Dengue presently causes extensive epidemics in the Americas and in other parts of the world, mainly in poor countries where there are certain conditions for its development, and also it is the cause of big economic and social damages. Therefore, it is necessary to update this topic in a comprehensive way in terms of dengue distribution worldwide, the situation in the Americas, its etiological agent and vector. The population growth, urbanization and deficiencies in environmental sanitation were analyzed since they are the main risk factors. The biological cycle of vector, the period of transmissibility, clinical picture and main complications were studied in depth. The aim was to contribute to better know the disease in order to reduce its incidence in the countries of this area. To this end, a literature review was made on the basis of published articles using *Yahoo*, *Medline*, *Google*,

searchers, by means of the key words dengue, viral genome, *Aedes aegyti*, epidemiology, clinical aspects and reservoir.

Key words: Dengue, *Aedes aegyti*, epidemiology, clinical aspects.

INTRODUCCIÓN

El dengue es la enfermedad viral transmitida por artrópodos que más morbilidad y mortalidad ocasiona mundialmente.^{1,2}

Su incidencia ha aumentado en las últimas décadas, por lo que es considerada hoy en día como una enfermedad infecciosa emergente y un problema de salud pública global.¹ Es la arbovirosis humana más importante en el mundo.^{3,4}

La diseminación geográfica tanto de los mosquitos vectores como de los virus ha conducido a un resurgimiento de las epidemias de fiebre del dengue y del dengue hemorrágico en los últimos 25 años, con la aparición de hiperendemicidad en muchos centros urbanos en los trópicos.⁵

Aproximadamente dos quintas partes de la población mundial está en riesgo y más de 100 países han sufrido brotes de dengue o de fiebre hemorrágica del dengue. La incidencia anual de la enfermedad alcanza hasta 50 millones de casos por año, de los cuales 500 000 personas son hospitalizadas y 20 000 mueren. Noventa y cinco por ciento de todos los casos de dengue hemorrágico ocurre en niños menores de 15 años de edad.⁶

Se considera que la población mundial en riesgo de contraer dengue supera los 2 000 millones de personas y es la décima causa de muerte debida a enfermedades infecciosas.⁷

Es por ello que se realiza esta actualización que tiene como objetivo principal elevar el conocimiento de la enfermedad para mejorar su control y contribuir a la disminución de la morbilidad y mortalidad por esta entidad.

DENGUE EN LAS AMÉRICAS

Durante las últimas décadas, en Las América se ha registrado el más drástico incremento en la actividad del dengue, especialmente en Brasil, Colombia, Cuba, Ecuador, Perú, Venezuela³ y Paraguay.^{4,8}

La situación epidemiológica del dengue sigue siendo de alta complejidad en La Región y en el mundo, lo que obliga a redoblar los esfuerzos para la implementación de una estrategia de gestión integrada y dar respuesta.

En el período del 2001 al 2006 se notificaron 3 419,919 casos de dengue, incluidos 79 664 casos de dengue hemorrágico y 982 defunciones en Las Américas, con una

tasa de letalidad de 1,2 % y la circulación de los 4 serotipos (Dengue 1, 2, 3, 4), lo que aumenta el riesgo de aparición de las formas más graves de la enfermedad.⁹

Los países con tasas de incidencia por 100 000 habitantes, más elevadas hasta septiembre del 2007 en Centroamérica y el Caribe son: Guyana Francesa 1 731,76; Guadalupe 898,84; Costa Rica 585,17 y Honduras 360,61.⁹

En el Caribe se reportaron del 2001 al 2006, 137 164 casos de dengue, incluyendo 1 674 casos de dengue hemorrágico y 220 muertos. En el 2007, el Caribe informa 17 918 casos de dengue, lo que representa el 2,84 % de todos los casos en La Región. Para el dengue hemorrágico hay 143 casos registrados y 26 muertes, de los cuales el 96 % ocurrieron en República Dominicana. Esta última continúa siendo uno de los países más afectados por la mortalidad por dengue con 25 fallecidos hasta septiembre del 2007, sin embargo, hubo una reducción con respecto a años anteriores puesto que en el 2006 República Dominicana reportó 53 defunciones.⁹ La tasa de letalidad por dengue es alta en el Caribe alcanzando el 18,8%.⁹

Para el año 2006 se reportaron brotes de dengue en Cuba, República Dominicana, Martinica, Guadalupe y Guyana Francesa.

ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

Agente etiológico

El virus del dengue es un arbovirus ("arbo" acrónimo del inglés *arthropod-borne*, transportado por artrópodos) y pertenece al género de Flavivirus familia Flaviviridae, un grupo de más de 68 agentes virales agrupados por su relación serológica y por la determinación de secuencias genómicas, al menos 30 de estos virus causan enfermedad en los humanos.^{10,11}

La familia Flaviviridae agrupa virus ARN de cadena simple en sentido positivo que se multiplican en células de vertebrados y de insectos vectores. Esta familia está representada por tres géneros: Flavivirus (lt *flavus*, amarillo), Pestivirus (lt *pestis*, peste, plaga) y virus hepatitis C (gr *hepato*, hígado; también conocidos como hepatacivirus). El grupo virus Dengue está representado por 4 serotipos (o subespecies): Virus Dengue 1, Virus Dengue 2, Virus Dengue 3 y Virus Dengue 4; los cuales exhiben características antigénicas y serología diferentes, y además pueden presentar variantes genéticas (genotipos y topotipos) dentro de un mismo serotipo relacionadas con la virulencia y la procedencia geográfica de la cepa.

En general, los flavivirus poseen una estructura uniforme, la envoltura del virión es ligeramente esférica, la nucleocápside es icosaédrica y contiene al virión. La superficie viral es inusualmente lisa y la membrana está completamente cubierta por la proteína E.

El virión es infeccioso y está compuesto por 6 % de ARN, 66 % de proteínas, 9 % de carbohidratos y 17 % de lípidos. El genoma tiene una longitud de 9 500 a 12 500 nucleótidos, y da lugar a 3 proteínas estructurales: la proteína E de envoltura, glicoproteína que cumple un papel importante durante la penetración del virus en la célula y en la respuesta inmunitaria,¹² prM de membrana y la proteína C de cápside y a 7 proteínas no estructurales (NS1, NS2a, NS2b, NS3, NS4a, NS4b y NS5).

Este genoma está compuesto por una sola molécula de ácido ribonucleico (RNA) de cadena sencilla lineal, de sentido positivo, de 10 703 nucleótidos y de alta variabilidad genómica.

La partícula viral del dengue es de forma esférica y mide entre 40 y 60 nm de diámetro. El material genético se encuentra protegido por una nucleocápside circular de simetría poliédrica, el diámetro del núcleo es de 25-30 nm. Entre la envoltura y la nucleocápside se encuentra una bicapa lipídica cuyos lípidos se derivan de la membrana celular del hospedero.^{13,14}

Se ha descrito una homología de secuencia de aproximadamente 70 % entre los diferentes serotipos de dengue, siendo dicha homología mayor entre los serotipos 1, 2, y 3.¹⁴ Tanto la presentación clínica de dengue clásico como el dengue hemorrágico y el síndrome de choque por dengue son causados por el virus del dengue. El ciclo replicativo está marcado por la traslación del ARN genómico del virus al citoplasma celular del huésped, síntesis de cadenas negativas y positivas de ARN, y ensamblaje con liberación de partículas virales maduras.¹⁵ De otro lado, la proteína no estructural NS1 participa en la maduración viral.¹⁶ También se ha demostrado la presencia de varias poblaciones virales en un mismo hospedero¹⁷ y puede darse recombinación entre cepas, probablemente en razón a la circulación simultánea de genotipos diferentes de un serotipo en un mismo hospedero.^{18,19}

Pudiera pensarse que la diversidad genética de este virus del dengue puede inducir a la aparición de cepas que se replican más rápidamente o son más patógenas.

Es importante destacar las variaciones genotípicas en los diferentes serotipos de dengue, que puedan tener una mayor influencia en el desarrollo del dengue hemorrágico o del síndrome de choque por dengue, como es el caso del serotipo 2 genotipo americano, que no indujo al dengue hemorrágico en el Perú, a diferencia del genotipo asiático del mismo serotipo 2 que desarrolló dengue hemorrágico en personas con infección previa por dengue por otros serotipos como el 1.^{20,21}

Vector

Otro vector de importancia epidemiológica es *Aedes albopictus*, de gran distribución en Brasil. Es el vector que mantiene la enfermedad en Asia y ha sido introducido en América difundiéndose en varios países.²²

Ambos vectores están caracterizados actualmente en el subgénero *Stegomyia*. En otras zonas del planeta hay otras especies vectoras.²²

El adulto del *Aedes aegypti*, transmisor de dengue y fiebre amarilla, tiene un dorso con bandas de color plateado o amarillo blanquecino sobre fondo oscuro y un dibujo característico en forma de lira en el dorso del tórax. Las patas están conspicuamente bandeadas y el último artejo de las patas posteriores es blanco. El abdomen de la hembra tiende a ser puntiagudo.^{23,24}

Este género está extensamente distribuido dentro de los límites de las latitudes 40°N y 40°S y es altamente susceptible a temperaturas extremas y climas cálidos secos. Los adultos pierden actividad por desecación o por debajo de 12-14 °C.

El *Aedes aegypti* ahora es doméstico, inicialmente tenía su hábitat en la selva, específicamente en los huecos de los árboles. Con el transcurso del tiempo se ha convertido en un insecto urbano que prefiere vivir dentro de las casas, especialmente en sitios oscuros como debajo o detrás de los muebles y en los armarios. El mosquito generalmente pica en las horas del día, con mayor frecuencia al atardecer, razón por la cual el dengue es más común en quienes permanecen más tiempo dentro de la casa u oficina, que en quienes laboran en el campo.^{25,26}

El mosquito hembra es el que pica al hombre y lo puede realizar múltiples veces, por lo que un solo mosquito puede causar múltiples infecciones. Para transmitir la enfermedad es necesario que el mosquito haya picado a una persona con dengue en los primeros 3-5 días de la enfermedad. Durante esta etapa el virus está circulando en la sangre y puede ser transmitido al mosquito. El período de incubación es de 3 a 14 días, generalmente de 5 a 7 días. Los mosquitos pueden transmitir la enfermedad por el resto de su vida, que es de un promedio de 65 días. El radio de vuelo es de 200 a 300 metros.²⁷

Cada hembra deposita relativamente pocos huevos (aproximadamente 140) durante una oviposición (puede haber 2 o más), entre 7 y 10 días los huevos se convierten en larvas. Lo hace en colecciones de agua naturales o artificiales peridomiciliarias (charcos, tanques, cubiertas, recipientes diversos, preferentemente de color oscuro), en hoyos y cavidades de árboles y rocas.

Los huevos pueden permanecer en recipientes secos, adheridos a sus paredes, por mucho tiempo, incluso años. Una vez el recipiente vuelva a llenarse de agua esos huevos se desarrollan en mosquitos, siendo este un mecanismo que hace perpetuar la enfermedad en una población. Las larvas presentan una gran fotofobia lo que se aprovecha para identificarlas en los criaderos. Los huevos pueden soportar la desecación durante un año y eclosionar tras unos 4 días de humedad.²⁸

Factores de riesgo

Como factores de riesgo se describen la presencia simultánea del vector y el hospedero y las condiciones que favorecen la proliferación de los mosquitos transmisores. En 1972, 18 países de La Región, continentales e insulares, reportaban haber erradicado el mosquito, luego otros tres países se sumaban. Sin embargo, posteriormente se observó una reinfestación. Asociado a ello se detectó poco apoyo político que se tradujo en manejo inadecuado y escasez de personal técnico adiestrado. También se hizo notar la resistencia del *Aedes aegypti* a los insecticidas clorados y los costos de las campañas en materiales, equipos y jornales.

Las densidades del vector aumentan con las prácticas del almacenamiento de agua en los hogares debido a los problemas recurrentes de abastecimiento de agua y también por el incremento del número de envases capaces de contener agua, como neumáticos y recipientes desechables. Entre los factores que coadyuvan a la aparición y reaparición del dengue y dengue hemorrágico se pueden mencionar el rápido crecimiento y urbanización de las poblaciones en América Latina y el Caribe y el incremento de la movilidad de las personas.

En suma, las causas que contribuyen a la propagación del dengue y dengue hemorrágico son el crecimiento demográfico, la urbanización y las deficiencias del saneamiento ambiental.²⁹

La descripción de los factores de riesgo se ha particularizado en macro determinantes de la transmisión (entre los que se cuenta el área geográfica, clima y altitud; también la densidad poblacional, las urbanizaciones no planificadas y las altas densidades de viviendas; las viviendas sin protección en sus vanos proclives a la penetración del vector, también la obstrucción de los tragantes de agua lluvia con cenizas y el agua almacenada por más de una semana en recipientes sin tapas; los sistemas inapropiados de manejo y disposición de basura y la presencia de chatarra, neumáticos abandonados y pequeños recipientes) y micro determinantes (como la característica de los hospederos: sexo, edad, estado inmune, condiciones

de salud, ocupación, los factores del agente: el nivel de viremia, los factores del vector: la densidad de mosquitos hembras adultos, edad, frecuencia de alimentación, preferencia y disponibilidad de hospederos, susceptibilidad innata a la infección).³⁰

El fracaso en el control de *Aedes aegypti* mediante las medidas tradicionales de combate químico ha llevado a buscar alternativas de control integrado en el marco de la atención primaria y la participación comunitaria. Una de esas estrategias ha sido el desarrollo de cursos especiales sobre dengue y *Aedes aegypti*, dirigidos a escolares y encaminados a promover en los jefes de familia cambios de comportamiento que lleven a la eliminación y al control de criaderos.^{31,32}

CICLO BIOLÓGICO

El huevo

Mide aproximadamente 1 mm, es ovalado, blanco y luego se torna a negro al desarrollar el embrión. Es depositado individualmente en diferentes recipientes por encima del nivel del agua. El ciclo desde la postura a la eclosión en condiciones óptimas de humedad y temperatura dura 48 h, pero puede prolongarse hasta cinco días. La hembra puede ovipositar de 100-200 huevos por postura, pudiendo resistir las sequías hasta un año.³³

La larva

Tiene tres fases: la acuática, de alimentación y de crecimiento. Se divide en cabeza, tórax y nueve segmentos abdominales; el segmento posterior y anal tienen cuatro branquias lobuladas; un sifón respiratorio corto por el cual respira y se mantiene en la superficie casi vertical. Poseen cuatro espinas torácicas, dos a cada lado. El octavo segmento con una hilera de siete a doce dientes formando el peine y sifón con el *pecten*. Tiene un movimiento serpenteante y fotofobia. La fase completa demora entre ocho y doce días.³³

La pupa

En esta fase no se alimenta y su función es la metamorfosis de larva a adulto. Se mueve rápidamente ante un estímulo y cuando están inactivas flotan en la superficie. Trompeta respiratoria corta y con un solo pelo en el borde de la paleta natatoria. En la base del abdomen tiene un par de aletas o remos que le sirven para nadar. Este estadio dura de dos a tres días.³³

El adulto

Es la fase reproductora del *Aedes aegypti*. Las hembras se distinguen de los anofelinos por tener palpos más cortos y por adoptar una posición horizontal durante el reposo. Se caracteriza por tener un abdomen agudo. Es de color negro con manchas blancas y plateadas en diferentes partes del cuerpo. En el tórax (mesonoto) tiene un dibujo característico con franjas claras a manera de "lira."³³

ECOLOGÍA DEL ADULTO

Emergencia

Luego de emerger de la pupa, el insecto se posa sobre las paredes del recipiente durante varias horas hasta el endurecimiento de sus alas y su exoesqueleto.

Apareamiento

Dentro de las 24 h, después de la emergencia, puede ocurrir el apareamiento. El macho es atraído por el sonido emitido por el batir de las alas de la hembra durante el vuelo.

Alimentación

Las hembras se alimentan de la mayoría de vertebrados, pero prefieren a los humanos, vuelan en sentido contrario al viento y son atraídas por los olores y gases del hombre. La sangre sirve para el desarrollo de los huevos.

Ciclo gonadotrófico

Después de cada alimentación se desarrolla un lote de huevos. Si la hembra completa su alimentación sanguínea (2-3 mg) desarrollará y pondrá 100-200 huevos, el intervalo dura de dos a tres días. La hembra grávida buscará recipientes oscuros o sombreados para depositar sus huevos, prefiriendo aguas limpias y claras.

Rango de vuelo

La hembra no sobrepasa los 50-100 m durante su vida (puede permanecer en la misma casa donde emergió). Si no hay recipientes, una hembra grávida puede volar tres kilómetros para poner sus huevos. Los machos se dispersan menos que las hembras.

Conducta de reposo

Descansan en lugares sombreados como alcobas, baños, patios o cocinas. Se les captura sobre ropas colgadas, debajo de muebles, toallas, cortinas y mosquiteros.

Longevidad

Los adultos pueden permanecer vivos en el laboratorio durante meses y en la naturaleza pocas semanas. Con una mortalidad diaria de 10 %, la mitad de los mosquitos morirán durante la primera semana y 95 % en el primer mes.

PERÍODO DE TRANSMISIBILIDAD

El tiempo intrínseco de transmisibilidad corresponde al de la viremia de la persona infectada. Comienza un día antes del inicio de la fiebre y se extiende hasta el 6to. u 8vo. día de la enfermedad.³⁴

El virus se multiplica en el epitelio intestinal del mosquito hembra infectado, ganglios nerviosos, cuerpo graso y glándulas salivales. El mosquito permanece infectado y asintomático toda su vida, que puede ser de semanas o meses en condiciones de hibernación. Luego de 7 a 14 días "tiempo de incubación extrínseco" puede infectar al hombre por nueva picadura.³⁵

CUADRO CLÍNICO

Manifestaciones clínicas

La primoinfección por cualquiera de los cuatro serotipos del virus dengue (VD) en un sujeto sano puede presentar diversas manifestaciones o síndromes clínicos. En un extremo están los pacientes sanos y asintomáticos, seguidos por aquellos que refieren un cuadro benigno de fiebre o sensación de alza térmica, inespecífico y limitado asociado a malestar general, pasando por un cuadro más intenso de tipo febril conocido como dengue clásico (DC) el cual puede o no presentar manifestaciones hemorrágicas menores, para culminar en el otro extremo del espectro clínico con las manifestaciones severas del dengue hemorrágico (DH) y de síndrome de choque por dengue (SCD).^{36,37}

El período de incubación del VD dura comúnmente entre 4 a 7 días con un rango de variación de 3 a 14 días.³⁸ Las formas asintomáticas, así como los cuadros de fiebre indiferenciada, usualmente se producen luego de una infección primaria, pero también pueden ocurrir durante una infección secundaria. Clínicamente estos últimos cuadros son indistinguibles de otras infecciones virales.

El DC, también suele ocurrir principalmente durante una infección primaria y menos frecuentemente durante una infección secundaria y típicamente se comporta como una enfermedad aguda febril asociada a cefalea severa, dolor retroorbitario, mialgias, artralgias, astenia, anorexia, disconfort abdominal, náuseas, vómitos y erupción cutánea de manera variable.^{39,40} Los síntomas respiratorios (tos, rinitis, faringitis) son frecuentes.

Se puede presentar un exantema caracterizado inicialmente por vesículas puntiformes en la parte posterior del paladar blando.

Esta erupción cutánea puede ser un enrojecimiento del cuerpo preferentemente en la cara, cuello y tórax o un moteado eritematoso coincidentemente con el período febril inicial. En algunos casos se describe un intenso patrón eritematoso con áreas blanquecinas pálidas de piel normal, patrón que se ha denominado como "lagunas blancas en un mar rojizo". También se puede observar erupción cutánea de tipo máculopapular generalmente entre el segundo y sexto día de la enfermedad. Cutánea máculopapulosa en el tronco, la cual se extiende hacia todo el cuerpo, puede ser pruriginosa y generalmente termina descamándose, aparece al comienzo de la fiebre o coincide con un segundo pico febril a los 3-5 días. Puede darse una erupción cutánea petequeal tardía, dispersa o confluyente, generalmente al final de la fase febril o después de esta y también ocurrir la combinación de estos tipos de erupción.

Pueden presentarse poliadenopatías cervicales posteriores, epitrocleares e inguinales no dolorosas, granulocitopenia, linfocitosis relativa y trombopenia.

Las manifestaciones hemorrágicas, aunque menos frecuentes, no son poco comunes y pueden variar de leves a severas, presentándose como petequias, equimosis, sangrados gingivales o digestivos, hematuria macroscópica y microscópica, menorragia y otras. La leucopenia a predominio de neutrófilos y una leve trombocitopenia son hallazgos usuales de laboratorio.

Algunos de los aspectos clínicos dependen fundamentalmente de la edad del paciente. El dolor abdominal generalizado ha sido observado más frecuentemente en niños.

Si bien el DC es usualmente benigno y autolimitado, se asocia con gran debilidad física y algunas veces con una convalecencia prolongada, pueden estar presentes las manifestaciones hemorrágicas, que no son exclusivas de la entidad clínica llamada fiebre hemorrágica de dengue.⁴¹

La enfermedad cursa con viremia precoz y breve (desde un día antes de los síntomas hasta 3-5 días después aproximadamente), lesiones de engrosamiento endotelial, edema e infiltración mononuclear en torno a los pequeños vasos.

Los cuatro serotipos del dengue pueden causar DH y SCD; su orden descendente de frecuencia es: tipos 2, 3, 4 y 1.⁴²

El factor de riesgo mejor descrito es la circulación de anticuerpos heterólogos contra el dengue, adquiridos en forma pasiva por lactantes o activa, de una infección anterior; ellos estimulan la infección de los fagocitos mononucleares por formación de complejos inmunitarios.

El DH usualmente se asocia a una infección secundaria por el VD, pero en algunas ocasiones puede originarse a partir de una infección primaria, especialmente en niños. Este se caracteriza por presentar un síndrome febril agudo continuo con fiebres altas de 38 a 40 °C que duran de 2 a 7 días, manifestaciones hemorrágicas de magnitud variables que incluyen petequias, equimosis, lesiones purpúricas, generalmente asociadas a los sitios de venopunción, gingivorragia, prueba del lazo o torniquete positiva, epistaxis, sangrado digestivo alto y bajo, menorragia, metrorragia, hematuria, y otros, así como plaquetopenia $< 100\ 000\ \text{mm}^3$ y hemoconcentración marcada por una elevación del hematocrito $> 20\ \%$ o un decremento $< 20\ \%$ luego de la rehidratación tomando en cuenta el valor basal para la edad del paciente, así como otros signos de fuga plasmática como por ejemplo: ascitis, efusión pleural, disminución en la concentración de albúmina y otras proteínas séricas, entre otros. El DH generalmente ocurre alrededor del tercer a séptimo día de la enfermedad. Una defervescencia de la fiebre, epigastralgia, dolor abdominal generalizado y vómitos son hallazgos frecuentes;⁴³ también la erupción cutánea de tipo máculopapular como la vista en el DC. La ecografía puede mostrar acumulación de fluido intraperitoneal, colecistitis acalculosa y hepatomegalia.⁴⁴

Entre los factores de riesgo relevantes para desarrollar DH se han señalado enfermedades tales como el asma, diabetes, hipertensión arterial y anemia de células falciformes.⁴⁵ Los estudios en las series cubanas también han mostrado una mayor distribución y complicación del DH en los sujetos de raza blanca, con respecto a la raza negra, mulatos y mestizos. El antecedente de una infección secundaria por un segundo serotipo del VD también constituye un importante factor de riesgo para presentar DH.^{46,47}

Incrementos moderados a severos de la TGO y TGP, alteraciones en los TPTA, TP y TT están descritos en los pacientes con dengue, especialmente DH y SCD.^{48,49}

Examen de orina anormal con leucocituria y hematuria, elevación de la creatinina y de la creatinfosfoquinasa (CPK), leucogramas normales con predominio de linfocitos en la fórmula diferencial, leucocitosis moderada o leucopenia con linfocitosis y linfocitos atípicos también son hallazgos descritos.^{49,50}

Engrosamiento o edema de las paredes de la vesícula biliar, hepatoesplenomegalia, ascitis, efusión pleural y pericárdica han sido descritos por estudios ecográficos

entre el segundo a séptimo día de la enfermedad en pacientes con diagnóstico positivo para dengue.^{51,52}

El SCD o "dengue shock" (DS) es la complicación más temida en los cuadros de DH, el riesgo que este se presente es significativamente más elevado durante una infección secundaria, que durante una infección primaria por uno de los serotipos del VD. Más del 95 % tienen como antecedente tener anticuerpos antidengue secundarios.^{53,54}

Dicho síndrome es definido como la existencia de un cuadro de DH confirmado con manifestaciones agregadas de falla circulatoria tales como presión diferencial disminuida (20 mm de Hg o menos), hipotensión en relación con la edad, pulso rápido y débil, llenado capilar anómalo, cianosis circumoral, entre otros. Por lo general, casi inmediatamente al periodo de defervescencia de la fiebre o durante el mismo, el estado del enfermo se deteriora repentinamente con signos de debilidad profunda, inquietud o letargia intensa, palidez de la cara y a menudo diaforesis asociada a piel fría y húmeda, alteración del estado mental hasta llegar finalmente al shock franco.⁵⁵

Los signos y síntomas previos o inminentes al DS más frecuentemente descritos son los vómitos, el dolor abdominal, la caída súbita de la fiebre con sudoración, la agitación o el letargo. Sin embargo, dolor torácico, tos, disnea, hepatomegalia y hematemesis, también han sido informados como manifestaciones previas al choque de importancia en las series cubanas.⁵⁶

El shock suele instaurarse entre el tercer a octavo día de evolución de la enfermedad, por lo general al quinto día. La duración del shock es usualmente corta y el paciente puede morir dentro de las 8 a 24 h. La recuperación generalmente es rápida si se practica una terapia de sostén antishock adecuada antes de que el estado de shock se haya instaurado plenamente.

Los datos extraídos a través de estudios de necropsias en grupos de pacientes fallecidos por el dengue concuerdan en la presencia de un severo edema intersticial en todos los órganos, principalmente en vesícula biliar, pulmones, cerebro, hígado, riñón, bazo, epiplón; derrames serosos como ascitis, efusión pleural y pericárdica; daño vascular generalizado caracterizado fundamentalmente por una dilatación de la vasculatura de mediano y pequeño calibre con severa congestión de hematíes, daño miocárdico con edema intersticial, congestión vascular y pequeñas hemorragias perivasculares, presencia de lesiones hemorrágicas inflamatorias focales a nivel gastrointestinal, intrahepática e intraalveolar. En algunas necropsias se ha descrito la presencia de hemorragia intensa a nivel de los músculos poas y hemoperitoneo.⁵⁷

La gravedad del DH se clasifica en cuatro grados:

- Grado I: fiebre acompañada de síntomas generales no específicos donde la única manifestación hemorrágica es una prueba del lazo o torniquete positiva.
- Grado II: hemorragia espontánea además de las manifestaciones de los pacientes de grado I.
- Grado III: DS con insuficiencia circulatoria expresada por la presencia de pulso débil y rápido, tensión diferencial disminuida (< de 20 mm de Hg o menos), hipotensión para la edad con piel fría y húmeda más agitación.

· Grado IV: DS con choque profundo con tensión arterial y pulsos imperceptibles.

El diagnóstico diferencial del DC y DH incluye diversas arbovirosis como el mayaro, oropuche, encefalitis equina venezolana, chickengunya, hanta virus, otras enfermedades víricas como la mononucleosis infecciosa, rubéola, sarampión, parvo virus B19, influenza, así como de tipo bacteriana como la leptospirosis, rickettiosis, salmonelosis, y otros.⁵⁸

Otras complicaciones menos frecuentes pero de importancia asociadas o causadas por la infección del VD, son referidas por la literatura médica en diversos síndromes. Así, síndromes neurológicos por la infección del VD, también han sido descritos tanto en una fase precoz como en una fase tardía.

Entre los síndromes precoces está la encefalitis aguda inespecífica caracterizada por cefalea, vértigo y somnolencia⁵⁹ y la encefalitis aguda específica causada por el propio VD la cual suele presentarse con estados confusionales, alteración del nivel de conciencia, letárgica, crisis convulsivas y meningismo.^{60,61}

Entre los síndromes tardíos se incluyen encefalitis o encéfalomiелitis aguda postinfecciosa, síndrome de Guillain-Barré (SGB), síndrome cerebelal, mielitis transversa, mononeuropatía, polineuropatía, hiperexcitabilidad y cuadros depresivos.⁶²

Estados hemorrágicos a nivel cerebral también han sido reseñados y asociados con coma.⁶³

Puede ocurrir falla renal aguda en el DH, esto es debido principalmente a una necrosis isquémica tubular aguda con edema e infiltración de células mononucleares. Se ha descrito la glomerulonefritis mesangioproliferativa con depósitos de IgG, IgM y C3, lo que se puede asociar a proteinuria moderada y sedimento urinario anormal.^{64,65} Otras complicaciones poco frecuentes son la rabiomiolisis⁶⁶ y la miocarditis con disminución de la fracción de eyección ventricular, hipoquinesia global, alteraciones electrocardiográficas con cambios en el segmento ST y onda T.⁶⁷

También han sido descritas alteraciones englobadas dentro de un síndrome neurooftalmológico general con disminución transitoria o permanente de la visión asociado a edema del disco óptico, neuritis óptica, manchas de Roth, edema y oclusión vascular retinal, vasculítis, así como hemorragias maculares.^{68,69}

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Larrú Martínez B, Quiroz E, Bellón JM, Esquivel R, Nieto Guevara J, Sáez-Llorens X. Dengue pediátrico en Panamá. Anales de Pediatría [sitio en Internet] 1 Jun 2006 [citado 13 Feb 2007]; 64(6). Disponible en: http://www.elsevier.es/revistas/ctl_servlet? f=7064&articuloid=13089915
2. Martínez-Vega RA, Díaz-Quijano FA, Villar-Centeno LA. Dificultad para el diagnóstico clínico temprano del dengue en un área endémica y su impacto sobre el manejo médico inicial. Rev Méd Chile [serie en Internet] Sep 2006 [citado 14 Feb 2007]; 34(9). Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0034-98872006000900010&script=sci_arttext

3. Díaz-Quijano FA, Villar-Centeno LA, Martínez-Vega RA. Indicadores tempranos de infección por dengue en niños. *Anales de Pediatría [serie en Internet]* 1 Jun 2006 [citado 13 Feb 2007];64(6). Disponible en: http://www.elsevier.es/revistas/ctl_servlet?_f=7064&articuloid=13089916
4. Díaz-Quijano FA, Villar-Centeno LA, Martínez-Vega RA. Complicaciones asociadas a la trombocitopenia profunda en pacientes con dengue. *Rev Méd Chile [serie en Internet]* feb 2006 [citado 22 Feb 2007];134(2). Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0034-98872006000200005&script=sci_arttext
5. La implementación del Dengue Net en las Américas [Informe]. Puerto Rico. OMS/OPS/CDC. WHO/DC/CSR/GAR/2003.8. Washington: OMS /OPS/CDC;2003.
6. OPS/OMS. Plan detallado de acción para la próxima generación. Prevención y control del dengue: Programa de enfermedades transmisibles. División de prevención y control de enfermedades. Washington: OPS/OMS;1999.
7. Seijo A. El dengue como problema de salud pública. *Arch Argent Pediatr [serie en Internet]* 2001 [citado 21 Feb 2007];99(6). Disponible en: <http://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2001/510.pdf>
8. Benítez-Leite S, Machi ML, Gibert E, Rivarola K. Conocimientos, actitudes y prácticas acerca del dengue en un barrio de Asunción. *Arch Argent Pediatr [serie en Internet]* 2001 [citado 21 Feb 2007];99 (5). Disponible en: <http://www.cepis.org.pe/bvsair/e/repindex/repi78/pagina/text/fulltext/cono.pdf>
9. Pan American Health Organization. Dengue en las américas, programa regional de dengue. Washington: PAHO;2007.
10. Calisher CH, Karabatsos N, Dalrymple JM, Shope RE, Porterfield JS, Westaway EG, et al. Antigenic relationships between flaviviruses as determined by cross-neutralization tests with polyclonal antisera. *J Gen Virol.* 1989;70 (Pt 1):37-43.
11. Lewis JA, Chang GJ, Lanciotti RS, Kinney RM, Mayer L, Trent D. Phylogenetic relationships of dengue-2 viruses. *Virology.* 1993;197(1):216-24.
12. Rey FA. Dengue virus envelope glycoprotein structure: new insight into its interactions during viral entry. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2003;100(12):6899-901.
13. Rico-Hesse R. Molecular evolution and distribution of dengue viruses type 1 and 2 in nature. *Virology.* 1990;174(2):479-93.
14. Monath TP, Tsai T. Flavivirus. In: Richman DD, Whitley RJ, Hayden FG, editors. *Clinical Virology.* New York: Churchill Livingstone Inc;1997.p.1133-85.
15. Chambers TJ, Hahn CS, Galler R, Rice CM. Flavivirus genome organization, expression, and replication. *Ann Rev Microbiol.* 1990;44:649-88.
16. Mackenzie JM, Jones MK, Young PR. Immunolocalization of the dengue virus non-structural glycoprotein NS1 suggests a role in viral RNA replication. *Virology.* 1966;220(1):232-40.

17. Wang WK, Lin SR, Lee CM, King CC, Chang SC. Dengue type 3 virus in plasma is a population of closely related genomes: quasispecies. *J Virol.* 2002; 76(9):4662-5.
18. Twiddy SS, Holmes EC. The extent of homologous recombination in members of the genus *Flavivirus*. *J Gen Virol.* 2003; 84(Pt 2): 429-40.
19. Holmes EC, Twiddy SS. The origin, emergence and evolutionary genetics of dengue virus. *Infect Gen Evol.* 2003; 3(1):19-28.
20. Watts DM, Porter KR, Putvatana P, Vasquez B, Calampa C, Hayes CG, et al. Failure of secondary infection with American genotype dengue 2 to cause dengue hemorrhagic fever. *Lancet.* 1999; 354(9188): 1401-2.
21. Kochel TJ, Watts DM, Halstead SB, Hayes CG, Espinoza A, Felices V, et al. Effect of dengue-1 antibodies on American dengue-2 viral infection and dengue hemorrhagic fever. *Lancet* 2002; 360(9329): 310-2.
22. Boletín Epidemiológico. Vol. 21, No. 2. Junio-2000. Washington: OPS;2000.
23. Atmar R, Englund J. Laboratory methods for the diagnosis of viral diseases. In: Evans E, Kaslow R, editors. *Viral infections of humans*. 4th ed. New York: Plenum Publishing Co.; 1997.p.229-51.
24. OPS. Informe ops/hcp/hct/96.066. Taller para la promoción del combate al *Aedes aegypti*/Dengue. Asunción, Paraguay. Washington: OPS;1996.
25. Lanciotti RS, Grant J, Gubler D, Trent W. Molecular evolution and epidemiology of dengue-3 viruses. *J General Virol.* 1994; 75: 65-75.
26. Morbidity and Mortality Weekly Report. Dengue Type 3 Infection-Nicaragua and Panamá. October-November 1994. *MMWR.* 1995; 44(2): 21-3.
27. Chungue E, Deubel V, Cassar O, Laille M, Martin MV. Molecular epidemiology of dengue 3 viruses and genetic relatedness among dengue 3 strains isolated from patients with mild or severe form of dengue fever in French Polynesia. *J Gen Virol.* 1993; 74: 2765-70.
28. Chungue E, Cassar O, Drouet MT, Guzmán MG. Molecular epidemiology of Dengue-1 and Dengue-4 viruses. *J Gen Virol.* 1995; 76: 1877-84.
29. Pan American Health Organization. Dengue and Dengue Hemorrhagic Fever in the Americas: Guidelines for Prevention and Control. Scientific Publication No. 548. Washington: PAHO;1994.
30. Organización Pan Americana de la Salud: Dengue y fiebre hemorrágica del dengue, 1996. Boletín Epidemiológico. 1996; 17(4): 12-4.
31. Winch P, Kendall C, Leontsini E. Community participation in *Aedes aegypti* control programmes. In: Uren MF, Blok J, Manderson LH, editors. *Arbovirus Research in Australia: proceedings Fifth Symposium, August 28, Brisbane, Australia*. Brisbane: Commonwealth Scientific and Industrial Research Organization; 1990.p.224-8. [12.28-33].

32. Madeira N, Macharelli CA, Pedras JF, Delfino M. Education in primary school as a strategy to control dengue. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2002;35(3):221-6.
33. Alta R. Guía práctica para la identificación de *Aedes aegypti*. Lima: Instituto Nacional de Salud; 1997. [Serie de Guías Entomológicas No. 2].
34. Ramírez-Ronda CH, García CD. Dengue in the western hemisphere. *Diseases of Latin America. Infect Dis Clin North Am.* 1994;8(1):107-28.
35. Organización Panamericana de la Salud: Definiciones de Casos. Dengue. *Boletín Epidemiológico.* 2000;21(2):14-5.
36. Casapia M, Valencia P. Dengue clásico y dengue hemorrágico. En: Ministerio de Salud, módulos técnicos serie de documentos monográficos. Perú: MINSA-Peru; 2000.
37. Organización Panamericana de la salud, Oficina Sanitaria Panamericana, Oficina Regional de la Organización Mundial de la Salud. Dengue y dengue hemorrágico en Las Américas: Guías para su prevención y control. Washington: PAHO/OMS; 1995.
38. Rigau-Pérez JG, Clark GG, Gubler DJ, Reiter P. Dengue and dengue hemorrhagic fever. *Lancet.* 1998;352(9132):971-7.
39. Gubler DJ. Dengue and dengue hemorrhagic fever. *Clin Microbiol Rev.* 1998;11(3):480-96.
40. Malavige GN, Fernando S, Fernando DJ, Seneviratne SL. Dengue viral infections. *Postgrad Med J.* 2004;80(948):588-601.
41. Gubler D, Suharyono W, Lubis L, Eram S, Gunarso S. Epidemic dengue 3 in central Java, associated with low viremia in man. *Am J Trop Med Hyg.* 1981;30:1094-9.
42. Ramirez-Ronda C, García C. Dengue in the Western Hemisphere. *Infect Dis Clin North Am.* 1994;8(1).
43. Diaz A, Kourí G, Guzman M. Cuadro clínico de la fiebre hemorrágica del Dengue/Síndrome de choque del Dengue en el adulto. *Bol Sanit Panam.* 1988;104(6):560-71.
44. Isturíz R, Gubler DJ, Brea del Castillo J. Dengue and Dengue Hemorrhagic fever in Latin America and the Caribbean. *Infect Dis Clin North Am.* 2000;14(1):121-40.
45. Kourí G, Gusmán MG, Bravo J. Dengue hemorrágico en Cuba. Crónica de una epidemia. *Bol Sanit Panam.* 100(3):322-8.
46. Guzman MG, Vázquez S, Martínez E. Dengue en Nicaragua, 1994: Reintroducción del serotipo 3 en las Américas. *Bol Oficina Panam.* 121(2):102-09.
47. Bravo J, Guzman MG, Kourí G. Why Dengue hemorrhagic fever in Cuba? I. Individual risk factors for dengue hemorrhagic fever/dengue shock syndrome (DHF/DSS). *Trans Royal Soc Trop Med Hyg.* 1987;81:816-20.

48. Rigau-Perez JG. Clinical manifestation of Dengue Hemorrhagic fever in Puerto Rico, 1990-1991. *Pan Am J Public Health.* 1997;1(5):81-8. [Puerto Rico Association of Epidemiologists].

49. Horvath R, McBride WJ, Hanna JN. Clinical Features of hospitalized patients during Dengue-3 epidemic in far North Queensland, 1997-1999. *World Health Organization-Dengue Bulletin* [sitio en Internet] 1999[citado Jun 2005]; 23. Disponible en: http://w3.who.sea.org/en/Section10/Section332/Section521_2451.htm

50. Rojo M, Carriles M, Coto C. Dengue hemorrágico. Estudio clínico de 202 pacientes pediátricos. *Rev Cubana Pediatría.* 1982;54(5):519-38.

51. Venkata Sai PM, Dev B, Krishnan R. Role of ultrasound in Dengue Fever. *Br J Radiol.* 2005; 78(929):416-8.

52. Thulkar S, Sharma S, Srivastava DN. Sonographic findings in grade III Dengue Hemorrhagic Fever in adults. *J Clin Ultrasound.* 2000;28(1):34-7.

53. Halstead SB. Observations related to the pathogenesis of dengue hemorrhagic fever. VI. Hypotheses and discussion. *Yale J Biol Med.* 1970;42:350-62.

54. Nimmannitya S, Halstead SB, Cohen SN, Margiotta MR. Dengue and Chikungunya virus infection in Thailand 1962- 1964. I. Epidemiologic studies in the Bangkok metropolitan area. *Am J Trop Med Hyg.* 1969;18:954.

55. Organización Panamericana de la Salud, Oficina Sanitaria Panamericana, Oficina Regional de la Organización Mundial de la Salud. Dengue y dengue hemorrágico en Las Américas: Guías para su prevención y control. Washington: PAHO/OMS; 1995.

56. González D, Castro O, Kourí G, Pérez J. Dengue Hemorrágico en Ciudad de la Habana, 2001-2002. Instituto "Pedro Kourí" [sitio en Internet] 2005[citado Jun 2005]. Disponible en: <http://www.cidfa2004.sld.cu/conferencia/ver.php?id=122>

57. Betancourt D, Chong A. Dengue hemorrágico. Hallazgos más relevantes en autopsias. VI Congreso Virtual Hispanoamericano de anatomía patológica [sitio en Internet]. 2004[citado Jun 2005]. Disponible en: <http://conganat.uninet.edu/6CVHAP/autores/trabajos/T440/index.html>

58. Otiniano-Oyola A, Uribe-Uribe L. Segundo brote de dengue en Trujillo: estudio socio-epidemiológico. *Rev Soc Peruana Med Int.* 2002;15(2).

59. Strobel M, Lamaiury J, Contamin B, Jarrige B, Peres JM, Steck AJ. Dengue fever with neurologic expression. Three cases in adults. *Ann Med Intern.* 1999;150:79-82.

60. Kankirawatana P, Chokephaibulkit K, Puthavathana P, Yoksan S, Apin tanapong S, Pongthapisit V. Dengue infection presenting with central nervous system manifestation. *J Child Neurol.* 2000;15:544-7.

61. Palma-da A, Soares SA, Cardoso A. Complicaciones neurológicas de la infección por el virus del dengue. *Rev Neurol.* 2004;39(3):233-7.

62. Querino N, Azoubel AC, Lopez AA. Guillain-Barré Syndrome in the course of Dengue. *Arq Neuropsiquiatr*. 2004;62(1):144-6.
63. Nimmannitaya S, Thisyakorn U, Hemsrichart V. Dengue hemorrhagic fever with unusual manifestations. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 1987;18:98-406.
64. Abboud O. Tropical acute renal failure. 3th congreso of nephrology in Internet [sitio en Internet]. 2003[citado Jun 2005]. Disponible en: <http://www.uninet.edu/cin2003/conf/aboud/aboud.html>
65. Boonpucknavig V, Bhamarapravati N, Boopucknavig S. Glomerular changes in Dengue Hemorrhagic Fever. *Arch Pathol Lab Med*. 1976;100(4):206-12.
66. Davis J, Bourke P. Rhabdomyolysis with Dengue Virus Infection Associated. *Clin Infect Dis*. 2004;38:109-11.
67. Wali JP, Biswas A, Chandra S. Cardiac involvement in dengue Haemorrhages Fever. *Int J Cardiol*. 1998;64(1):31-6.
68. Haritoglou C, Dotse SD, Rudolph G, Stephan CM, Thurau SR, Klaub V. A tourist with Dengue fever and visual loss. *Lancet*. 2002;360:1070.
69. Lim WK, Mathur R, Koh A. Ocular manifestatios of Dengue Fever. *Ophthalmol*. 2004;111(11):2057-64.

Recibido: 3 de noviembre de 2008.

Aprobado: 23 de diciembre de 2008.

Antulio Hoyos Rivera. Hospital Clínico Quirúrgico "Dr. Miguel Enríquez". R. Pintó No. 202. La Habana, Cuba.