

## Dengue. Revisión.

*Emelina Teruel-López.*

Instituto de Investigaciones Clínicas, Facultad de Medicina,  
Universidad del Zulia, Apartado Postal 1151. Maracaibo, Venezuela.

**Palabras claves:** Dengue.

**Resumen.** El dengue es una enfermedad aguda e infecciosa producida por un togavirus, que puede dar manifestaciones clínicas benignas o producir un cuadro más severo; el de la fiebre hemorrágica y síndrome de choque de dengue (FHD/SCD), los cuales han aumentado en forma alarmante en los últimos años y que afecta principalmente a niños menores de un año. Se ha logrado establecer otros grupos de riesgo, además de los que poseen inmunidad previa al dengue, constituido por niños de 3-7 años, adultos jóvenes y los que tienen enfermedades crónicas como anemia falciforme, asma y diabetes mellitus.

El virus dengue presenta un marcado tropismo por los órganos del sistema retículo endotelial como son médula ósea, bazo, hígado y nódulos linfáticos, en los que puede realizarse la detección intracelular de antígeno viral por varios métodos inmunológicos. Las alteraciones que produce este virus en el cuadro de FHD/SCD son consecuencia de la respuesta inmunológica amplificada, que ocurre en una infección secundaria heterotípica. Las reacciones que tienen lugar entre anticuerpos, macrófagos y linfocitos producen la liberación de diversos factores (linfoquinas) que van a actuar a nivel del sistema de coagulación y permeabilidad vascular, dando origen al cuadro hemorrágico y shock que caracterizan esta enfermedad. La atención inmediata del paciente, mediante la hospitalización en unidad de cuidado intensivo, permite ejercer un control más efectivo del cuadro clínico siendo su recuperación rápida y sin ningún tipo de secuelas.

*Recibido: 12-06-91. Aceptado: 11-03-92*

### **INTRODUCCION.**

El dengue es una enfermedad aguda infecciosa, que afecta a los humanos, producida por un togavirus, cuya transmisión es a través de la picada de ciertos artrópodos, específicamente mosquitos, hecho éste que determina

el nombre de arbovirus, conque también se identifica a este agente. El dengue en los actuales momentos, afecta a millares de personas, siendo endémica y epidémica en varios países tropicales y subtropicales, observándose un aumento notable de las infecciones secundarias que

han ocasionado su evolución hacia la expresión más grave de la enfermedad como es la fiebre hemorrágica del dengue y el Síndrome de choque del dengue (FHD/SCD) que afecta principalmente a los niños menores de 4 años y jóvenes de 10-14 años. La raíz etimológica de su nombre tiene su origen en la costa oriental del Africa, en donde desde el año de 1823 se usaba para denominar así a una enfermedad que se conocía con el nombre de dyenga, de posible origen Swahili y que también fue usada para identificar una epidemia ocurrida en Zanzibar (59). Algunos autores sostienen que el dengue fue introducido en el Caribe por el tráfico de esclavos, produciéndose una gran epidemia en los años 1827-28, donde se utilizó por primera vez la palabra dengue (12).

### **Historia.**

El virus del dengue fue el segundo virus, después del de la fiebre amarilla, identificado como agente "filtrable" por Ashburn y col (2) en 1907, quienes inocularon voluntarios con filtrado de plasma obtenido de pacientes con dengue, logrando reproducir de esta manera la enfermedad, dándose así inicio a numerosos estudios experimentales en animales (5) y cultivos celulares (34,35).

La primera descripción precisa del cuadro clínico del dengue fue realizada en 1780 por el Dr. Benjamín Rush (12,60) durante una epidemia ocurrida en la ciudad de Philadelphia, E.E.U.U. y desde entonces numerosos brotes son reportados de áreas tropicales y

subtropicales en todos los continentes, islas del Pacífico del Sur y zona del Caribe. Sabin y col (57) en el año de 1950 dieron el primer reporte de reacciones cruzadas, entre sueros de pacientes con dengue, fiebre amarilla y otros flavivirus (15,60) hallazgo éste que confirmó la sospecha que se tenía desde 1911, la cual basándose en datos clínicos y epidemiológicos, sostenía que ambos virus pertenecían a un mismo grupo.

El primer brote de dengue hemorrágico se reportó en las Filipinas en 1954, por Hammon y col (28) extendiéndose hasta Thailandia en 1957 y hoy se encuentra ampliamente distribuido en todo el Sureste Asiático, con 750.000 casos hospitalizados y 20.000 muertos en los últimos 25 años; en 1981, el virus dengue tipo 2, produjo en Cuba una epidemia donde se diagnosticaron 344.203 casos y ocurrieron 158 muertes, constituyéndose, en el mayor brote de dengue hemorrágico en el continente americano descrito hasta el momento (24).

### **Características y Propiedades Biológicas**

#### 1) Morfología y composición química del virus.-

Los estudios realizados en el microscopio electrónico han observado partículas virales esféricas de 40-50 nm de diámetro con una envoltura de lipo y glicoproteínas con proyecciones en forma de tornillo y un compartimiento central ligeramente hexagonal de 40 nm de diámetro (46). Su ácido ribonucleico es de cadena lineal sencilla con un peso molecular

de  $3-4.2 \times 10^6$  daltons y un coeficiente de sedimentación de 45S; este material está protegido por una proteína capsídica (PE2) con un peso molecular de 13500 d, constituyendo la ribonucleoproteína que se encuentra en el compartimiento central de la partícula viral (cápsido viral), (59). Presenta también otras dos proteínas estructurales, distribuidas en su envoltura externa, una con un peso molecular de 59.000 d, conocida como E (PE3) y otra con un peso molecular de 7.700 d identificada como M (PE1) que se hallan combinadas a carbohidratos. El genoma codifica 5 proteínas no estructurales (PNE) (14), cuyas funciones son todavía desconocidas en su totalidad aunque se sabe que la PNE1 ofrece protección cuando se produce una infección al virus homólogo; las PNE3 y PNE5 se les ha propuesto como componentes de la ARN replicasa, debido al alto grado de conservación de aminoácidos que comparten los flavivirus; las restantes PNE2 y 4 todavía están bajo estudios para determinar el papel que desempeñan en el ciclo viral. El antígeno soluble, específico de la fijación del complemento, con un peso molecular de 39.000 d(11) está presente en toda preparación cruda (7) y fue muy utilizada en años anteriores para la producción de antisuero viral. También se ha determinado la presencia de lípidos por su sensibilidad a diferentes agentes químicos como etil éter (33) deoxicolato (63) y enzima como la lipasa pancreática (62), sin embargo no hay datos que indiquen la composición lipídica de la partícula

viral así como la de los carbohidratos. Las glicoproteínas han sido más estudiadas, a nivel inmunológico y de ingeniería genética debido al papel que desempeñan en las pruebas de neutralización (36, 37, 69).

## 2) Propiedades biológicas.-

Las hemaglutininas (HA) del virus están determinadas por la proteína estructural (PE3), la cual se combina con carbohidratos formando glicoproteínas que van a incorporarse en la envoltura externa del virus, siendo responsable de la prueba de hemaglutinación de glóbulos rojos.

El ARN viral extraído con fenol a partir de suspensión cerebral de ratones o cultivos celulares, infectados con dengue, es de naturaleza infecciosa, (50, 61), lo cual indica que el ARN es de polaridad positiva (3) y determina su actividad como ARNm. Los análisis de secuencia de oligonucleótidos en dengue han permitido detectar las variaciones que dentro de un serotipo viral ocurren, y que son responsables de epidemias a un virus homólogo (67). Los elementos proteicos y glicoproteicos de estos virus, los cuales constituyen su estructura antigénica, son los que han permitido la clasificación de este grupo viral dentro de la familia de los Togaviridae, grupo flavivirus y serotipo dengue 1,2,3 y 4 (29,57,58). La clasificación por tipos, mediante pruebas de inmunofluorescencia indirecta (IFI) con anticuerpos monoclonales fue reportada en 1983 por Henchal y col (31) convirtiéndose junto con la técnica de ELISA en las pruebas más utilizadas en la

actualidad para el diagnóstico de dengue.

#### **Agente de Transmisión.**

La identificación del mosquito *Aedes aegypti*, como vector del dengue fue realizada en el año de 1906 por Bancroft (4) y posteriormente se identificaron otros 3 tipos de mosquitos como vectores de estos virus (42,45,56). Su capacidad de replicación viral ha sido ampliamente demostrada no sólo en mosquitos adultos sino también en larvas (54) y cultivos de células de mosquito (59).

#### **Mecanismos de Transmisión.**

El virus del dengue se transmite al hombre por la picada del mosquito. El hombre parece ser el único reservorio urbano del virus, aunque éste también ha sido aislado de los monos que se infectan naturalmente, los cuales juegan un papel muy importante en la transmisión selvática (5,59).

El *Aedes aegypti*, constituye el vector más importante, es doméstico y se alimenta de la sangre (hematófago). La rápida urbanización de las ciudades, a menudo resulta en la proliferación de criaderos peridomésticos tales como: cauchos, latas, inadecuada disposición de los desperdicios, así como también recipientes de agua limpia o sucia, aunque prefiere las aguas relativamente limpias.

El mosquito vector hembra, se infecta alimentándose con la sangre que toma al picar a la persona infectada. Después de la picada pasa un período de tiempo variable (8-10 horas) hasta que el virus se

establece en las glándulas salivares del mosquito, de donde va a ser transmitido, a través de la saliva a otro humano susceptible (1). El período de multiplicación viral en el mosquito se ve profundamente afectado por la temperatura en la cual se encuentre después de ingerir la sangre infectada. La temperatura ideal para que esto ocurra debe ser mayor de 30 °C; se ha demostrado que este período extrínseco no se cumple a temperaturas menores de 30 °C.

Existe también lo que se denomina transmisión mecánica del virus que es cuando el mosquito infectado pica de inmediato a otra persona, depositando el virus de la primera picada. No se transmite de persona a persona.

Existen otros vectores que transmiten el virus como: *A. albopictus*, *A. polinesiens* y *A. scutellaris*. Estos y otros vectores tienen diferente distribución geográfica y son capaces de hacer transmisión transovárica del virus a sus descendientes (18,39) observándose también la susceptibilidad de las larvas a la infección (54).

#### **Epidemiología.**

La amplia distribución que ha logrado obtener el virus dengue y su alta morbilidad, especialmente en lo que se refiere al dengue hemorrágico, lo han convertido en uno de los mayores problemas de salud pública con que se enfrentan muchos países tropicales, especialmente en el sureste asiático (26). En el continente americano, en los últimos quince años, ha ocurrido un

aumento constante de la incidencia de dengue como consecuencia del número de serotipos virales circulando en la población (24) y el poco control ejercido para la erradicación de los vectores.

La vigilancia epidemiológica, clínica y virológica han fallado como indicadores preventivos en la aparición de las epidemias (24,25) por dengue hemorrágico, debido principalmente, a la poca atención médica que se les presta a los casos febriles, de origen desconocido, que preceden al brote mayor. La falta de una evaluación serológica viral en la población, así como el aislamiento e identificación del agente etiológico, causante del cuadro febril, ocasiona que el pasaje silencioso del virus se produzca sin ningún contratiempo; en el caso de haber una población susceptible y una densidad óptima de vectores, se tienen las condiciones ideales para desarrollarse una epidemia, la cual puede aparecer en pocas semanas o meses.

En el año de 1975, Cuba realizó una encuesta serológica para determinar la presencia del virus dengue y encontró que solamente el 2,6% de la población tenía anticuerpos al grupo viral, sin embargo en 1977 se originó una epidemia por dengue 1, que inmunizó al 44,5% de la población urbana y en 1981 se produjo otra epidemia por dengue 2 que ocasionó el cuadro severo de dengue hemorrágico (4), con una tasa de mortalidad de 0.46 por 1.000.

Los numerosos estudios epidemiológicos efectuados desde 1960 hasta el presente (9,44), han establecido cuales son los factores de

riesgo que predisponen para la aparición del cuadro de FHD/SCD, los cuales serían: Inmunidad previa a dengue, edad, sexo, raza y enfermedades crónicas tales como asma, anemia falciforme y diabetes mellitus.

El grado de inmunidad que exista, a uno o varios serotipos virales, determinará la respuesta ante una reinfección y ésta dependerá tanto del tiempo transcurrido entre la infección primaria como del serotipo infectante (59). Con respecto a la edad, se ha determinado que el grupo etario más susceptible es el de los niños menores de un año, con anticuerpos maternos y que sufren infección primaria (41).

Los otros grupos etarios de riesgo son los niños de 3-7 años de edad con infección secundaria, que constituyen el grupo más numeroso; los adolescentes o adultos jóvenes con infección secundaria y en muy raras ocasiones, se ha reportado en niños y adultos con infecciones primarias.

En cuanto al sexo, se ha observado que es más frecuente en las hembras, mayores de 4 años, que en los varones, mientras que por raza, los resultados obtenidos en la epidemia de 1981 en Cuba han demostrado una mayor frecuencia ( $p < 0,01$ ) de la enfermedad en la población blanca en comparación con la de mulatos y negros (44).

En caso de pacientes con enfermedades crónicas, tales como asma, anemia falciforme y diabetes mellitus, se ha establecido que el número de casos fatales de FHD/SCD en estos grupos son

estadísticamente significativos. Analizando el primer grupo se ha determinado, que la proporción de casos fatales entre niños y adultos, es el doble en los pacientes con asma, en comparación con el resto de la población en general; igualmente es el doble del número de casos no fatales reportados entre los niños con asma ( $p < 0,01$ ) mientras que entre los adultos, los casos no fatales de FHD/SCD, no presentan diferencias estadísticas significativas.

La anemia falciforme es frecuentemente observada en los casos fatales de adultos ( $p < 0,01$ ), mientras que no estaba presente en los niños con síndrome severo de dengue o en adultos con evolución clínica favorable. El cuadro clínico y patológico de los casos fatales en adultos con anemia falciforme, era típico de FHD/SCD y no exhibía la crisis hemolítica, usualmente observada en pacientes con anemia falciforme, por lo que causa de la muerte de tales pacientes era debida exclusivamente al dengue.

En los pacientes adultos con diabetes mellitus los casos fatales por FHD/SCD representan cuatro veces un aumento de la prevalencia en comparación con la población en general; sin embargo, como han sido pocos los casos estudiados no se puede decir si son estadísticamente significativos. En los niños, hasta la fecha, no se ha observado la asociación de la diabetes, con el cuadro severo o fatal del dengue.

En los últimos años, se han observado diferencias en los cuadros clínicos en las epidemias producidas por un determinado serotipo viral (21), y sus variantes patógenos; los

cuales sólo son demostrables por análisis de ácidos nucleicos (27,38,48,55,64) haciendo resaltar la importancia epidemiológica que tiene el establecimiento de los diferentes síntomas que se presentan en cada epidemia (6,51), y el serotipo viral responsable.

#### **Patogenia.**

La patogénesis de los 4 serotipos de dengue ha sido ampliamente estudiada a nivel experimental, con diversos animales y existen numerosos trabajos al respecto (59), sin embargo, en lo referente a los diferentes mecanismos, que desencadenan el dengue hemorrágico en el humano, quedan muchas incógnitas por despejar, pues aún cuando el dengue clásico es una infección viral irrelevante, que puede hasta pasar desapercibida, la reinfección heterotípica desencadena un cuadro clínico de sumo cuidado.

En base a numerosos estudios seroepidemiológicos se ha logrado determinar que cuando existen 2 ó más serotipos de dengue circulando en el ambiente, ocurre una respuesta inmunológica anormal del huésped. La pregunta clave sería ¿Cómo los anticuerpos ejercen su efecto negativo en la evolución de la infección?

Para dar respuesta a esto, Pang (53) ha conjugado los estudios realizados por numerosos autores para explicar lo que podría ocurrir al producirse una infección primaria o secundaria.

Infección primaria: Durante la infección con un serotipo particular de dengue, la respuesta normal inmune

del huésped, que involucra la presencia de anticuerpos y la inmunidad mediada por células (Linfocitos T citotóxicos y linfocitos mediadores de la hipersensibilidad tardía) permiten la recuperación de la infección primaria. Simultáneamente, la infección primaria produce una inmunosupresión temporal que puede dar como resultado disturbios o alteraciones inmuno-regulatorias (por ej: alteración de la relación T-ayudador/T-supresor). Esto conlleva a la formación de anticuerpos no neutralizantes que tienen una acción potenciadora.

#### Infección secundaria:

a) Si la infección ocurre con un serotipo homólogo, la memoria linfocítica del huésped elimina el virus y no se produce la enfermedad.

b) Si la infección ocurre con un serotipo heterólogo, los anticuerpos no neutralizantes o potenciadores, los cuales están dirigidos hacia epítopes virales que no bloquean el contacto del virus con la célula a infectar, no producen neutralización y son los que ayudan a promover la replicación del virus dentro de la célula (específicamente monocitos y macrófagos), formando complejos con los receptores Fc en tales células que quedarían compuestos de la siguiente manera: Virus + Ac no neutralizantes + Fc del macrófago/monocito.

Estos monocitos infectados con el virus del Dengue, no neutralizado, pueden llevar a cabo dos tareas, las cuales son complementarias y sinérgicas:

a. Pueden convertirse en células blanco para su eliminación por la respuesta inmune del organismo. Estos monocitos

activados, liberan una variedad de factores (linfocinas), los cuales, a través de sus efectos sobre la permeabilidad vascular, el sistema de complemento y proceso de coagulación, pueden producir shock y hemorragias.

b. Pueden funcionar como células que presentan antígeno en su superficie, a los linfocitos mediadores de la hipersensibilidad tardía. Estos linfocitos activados liberan una variedad de linfocinas que afecta y aumentan la permeabilidad vascular, y otros factores tales como el factor de agregación plaquetaria, el cual induce dicha agregación y activa el sistema de coagulación. El factor inhibidor de la migración (FIM) y el factor de activación del macrófago (FAM), aumentan la capacidad fagocítica del macrófago. Los macrófagos activados liberan pirógenos endógenos que son los que producen la fiebre.

El factor quimiotáctico de los monocitos/macrófagos, aunado al componente C3a puede atraer muchas más células al sitio de infección, aumentando el número de células susceptibles de ser infectadas por el virus y amplificar así, el efecto total, donde al haber el mayor número de células infectadas, más severa y grave es la enfermedad.

Otra teoría, anterior a ésta y producto del estudio en colaboración de varios autores (59), propone la disminución de los componentes del sistema de complemento y otros factores séricos, como elementos responsables del daño vascular. La hipótesis manejada es, que como resultado de una infección secundaria

por dengue, los anticuerpos existentes contra el virus, desencadenan un proceso inmuno-patológico que involucra el complejo inmune y otras sustancias C1q reactivas, que provocan la activación masiva del complemento, produciéndose liberación de péptidos vaso-activos (anafilatoxinas) e inicio de la coagulación intravascular. Esta teoría, aún cuando no ha sido totalmente descartada, no ha contado con el seguimiento correspondiente para confirmar sus enfoques. No obstante la acumulación de datos clínicos y virológicos, tendientes a explicar la patogénesis del dengue hemorrágico, éstos no son todavía suficientes para despejar incógnitas, tales como, la incidencia específica por edad, y la ausencia de FHD en ciertas áreas endémicas, que ha padecido epidemias por diferentes serotipos de dengue.

#### **Anatomía Patológica.**

No hay una lesión patognomónica de la infección por virus dengue y aunque puede diseminarse a varios órganos, muestra un tropismo hacia el sistema retículo-endotelial como son médula ósea, bazo, nódulos linfáticos e hígado (53,59).

Los hallazgos más frecuentes son las lesiones hemorrágicas a nivel de piel y tejido subcutáneo. En el septum del ventrículo izquierdo, la hemorragia se observa en forma de llamas en el subendocardio; también se observa en la mucosa nasal, oral y tracto gastrointestinal así como en el hígado. En las cavidades pleurales y abdominales se puede conseguir abundante efusión serosa, con un alto contenido de proteínas,

principalmente albúmina (59). Ocasionalmente en algunos órganos afectados pueden observarse capilares y venulas con hemorragia perivascular e infiltración perivascular de linfocitos y células mononucleares. En adolescentes y adultos jóvenes, se han observado hemorragias relativamente más severas que las ocurridas en niños, en donde se han visualizado formación de trombos intravasculares.

En la piel, la erupción presenta edema perivascular de la microvasculatura terminal en la papila dérmica con infiltración de linfocitos y monocitos, pudiendo localizarse antígenos en los fagocitos mononucleares que se encuentran en los alrededores de la microvasculatura de la papila dérmica, mientras que en las paredes de las capas microvasculares, se han encontrado depósitos de fibrinógeno, complemento C3 e IgM.

En el tejido linfoide, en la mayoría de los casos fatales, se observa un aumento en la actividad del sistema de células B, así como la proliferación de células plasmáticas y linfocitoides con muchos centros germinales activos. Existen muchas evidencias que indican la proliferación de inmunoblastos grandes así como un aumento considerable en el recambio de linfocitos, reconocible por la reducción de pulpa esplénica blanca, linfocitosis y una marcada fagocitosis de linfocitos.

En el hígado, se produce una necrosis focal de las células hepáticas, cuerpos de Councilman e hinchamiento con necrosis hialina de las células de Kupffer, proliferación de leucocitos mononucleares y rara vez,

polimorfonucleares en las sinusoides y ocasionalmente en el área portal.

Células con antígeno viral pueden ser observadas en el hígado en las células de Kupffer, en los sinusoides del bazo, en el retículo fagocítico del timo así como en los alvéolos pulmonares. En los casos fatales de infección primaria en infantes, nacidos de madres inmunes, se han encontrado mayor número de células poseedoras de antígeno y además mayor cantidad de antígeno por célula en comparación con los niveles encontrados en niños con infección secundaria (41).

Los estudios realizados con biopsias de médula ósea, muestran una depresión de los elementos formes que mejora al ceder la fiebre. Los megacariocitos con cierto grado de inmadurez, proliferan y se asientan en los vasos sanguíneos de los órganos viscerales.

El riñón muestra una glomerulonefritis como respuesta al complejo inmune que desaparece en tres semanas sin dejar cambios residuales.

### **Clinica.**

Clasificación:

- a) Dengue clásico
- b) Fiebre del Dengue Hemorrágico y Síndrome de choque

El cuadro clínico del dengue clásico, que puede ser una infección primaria o secundaria a un mismo serotipo viral, tiene un período de incubación de 5-8 días después de haberse producido la picada del mosquito y los signos y síntomas varían según el número de exposiciones al virus, la edad, sexo y raza. En general, en una infección

primaria se puede observar fiebre persistente de 39-40°C con una duración de 5-6 días, que ocasionalmente puede ser difásica; fuertes dolores musculares y óseos, altralgias intensas, cefalea, dolor retroorbital, alteraciones del gusto y linfadenopatías. En los tres días siguientes a la aparición de la fiebre, puede presentarse una erupción generalizada en todo el cuerpo, de tipo maculo-papular, purpúrea o petequiral, que comienza en el pecho y tronco diseminándose a las extremidades y cara, con o sin picazón y ardor, teniendo una duración de 2-3 días.

En algunos casos pueden observarse manifestaciones hemorrágicas de severidad variable como epistaxis, equimosis, sangramiento gingival, vaginal y gastrointestinal, así como hematuria; lo cual no debe confundirse en ningún momento con el dengue hemorrágico a menos que estén presentes otras alteraciones. Al final del período febril se pueden observar petequias en el dorso de los pies, piernas, manos o dedos, y ocasionalmente en la mucosa oral.

En el caso de ser una reinfección heterotípica, como sucede con el dengue hemorrágico, se produce una brusca elevación de la temperatura que puede durar 5-7 días y disminuir ligeramente, siendo acompañada por diferentes síntomas tales como náuseas y vómitos, dolor abdominal, hepatomegalia, petequias y alteraciones hemorrágicas (hematemesis y melenas) que obligan a la hospitalización y tratamiento del paciente. Según la gravedad del cuadro

clínico, la O.M.S. ha propuesto su clasificación en cuatro grados a saber:

Grado I: Presenta fiebre con cualquiera de los síntomas antes descritos y prueba de torniquete positiva.

Grado II: El cuadro anterior, así como hemorragias espontáneas, cutáneas y en otras localizaciones.

Grado III: Insuficiencia circulatoria con pulso rápido y débil. Disminución de la presión arterial diferencial (20 mm Hg) o hipotensión. Agitación y frialdad de las extremidades.

Grado IV: Estado de shock profundo sin detectar pulso y descenso crítico de la presión arterial.

En las pruebas radiológicas se pueden observar derrames pleurales y/o pericárdicos; en la mayoría de los casos el edema cerebral produce alteración de la barrera capilar dando origen al shock.

### Diagnóstico.

El dengue puede ser diagnosticado por procedimiento clínico diferencial y a través de varias pruebas de laboratorio.

El dengue clásico, es por lo general, una infección benigna y puede en algunos casos ser confundido con otras infecciones virales tales como influenza, rubeola y sarampión; y en ciertos países puede confundirse con la fiebre recurrente espiroquetósica.

Los hallazgos de laboratorio más importantes que pueden ayudar al médico para dar un diagnóstico presuntivo de la enfermedad son:

- Trombocitopenia ligera con un pequeño grado de hemoconcentración.

- Leucopenia

- Leve elevación de la transamina glutámico- oxalacética

De esta forma se puede diferenciar el dengue clásico del hemorrágico de grado I y II. En la evolución a un cuadro de dengue hemorrágico de grado III y IV, los hallazgos de laboratorio varían de acuerdo al individuo, pero los más importantes son:

- Leve leucopenia en los estadios tempranos de la enfermedad, seguida por una cuenta normal o leucocitosis, principalmente linfo y monocitosis.

- Hemoconcentración

- Trombocitopenia

- Hipoalbuminemia

- Hiponatremia

- Urea y Transaminasas sanguíneas elevadas

En los casos más severos:

- Tiempo de protrombina alargado

- Disminución de los niveles de los factores de coagulación II, V, VII, IX y XII.

- Hipofibrinogenemia

- Disminución de los componentes del sistema de complemento (Clq, C4, C5-8, C3).

### Diagnóstico virológico:

El agente etiológico puede ser identificado empleando dos procedimientos:

1) Aislamiento del virus.

2) Pruebas inmunológicas.

1.- Aislamiento del virus.- Puede efectuarse principalmente a partir de suero, plasma o leucocitos obtenidos durante la fase aguda de la enfermedad (primeros cinco días). También pueden tomarse biopsias de tejidos y órganos para tratar de aislar el virus, pero es

más recomendable hacer una prueba de inmunofluorescencia indirecta para detectar la presencia de antígenos virales en el tejido seleccionado.

El material puede ser inoculado en animales susceptibles (ratones lactantes y/o mosquitos) y cultivos celulares principalmente de células de mosquito (19,68). La presencia del virus es detectada mediante la prueba de inmunofluorescencia directa o indirecta utilizando anticuerpos mono o policlonales. Otras pruebas utilizadas para identificar el serotipo viral son las de hibridación con sondas de ARN (52) y la determinación de oligonucleótidos distintivos, que han permitido determinar el origen y distribución geográfica de los virus del dengue (38); sin embargo, su empleo no está estandarizado para diagnóstico en los laboratorios.

2.- Pruebas Inmunológicas.- Permiten la detección de anticuerpos IgM, IgG y antígenos virales. Las pruebas más utilizadas son las siguientes:

ELISA: Permite detectar anticuerpos IgM o IgG. En el caso de las IgM su presencia indica una infección reciente, bien de tipo primario o secundario, pues los anticuerpos se pueden detectar a partir de los 5 días después de la infección y persisten por 60-90 días. Es la prueba que más rápidamente permite hacer un diagnóstico presuntivo por dengue. Los anticuerpos IgG, de aparición tardía, también pueden ser detectados con esta prueba, dando un diagnóstico definitivo de la enfermedad cuando se observa una elevación de 4 veces el título de anticuerpos entre 2

muestras tomadas en etapa aguda y convaleciente (31).

Inmunofluorescencia Indirecta (IFI): Permite detectar antígenos virales intracelulares en leucocitos de pacientes en fase aguda, para diagnóstico rápido, pero su sensibilidad es inferior al método de ELISA (68), por lo que es más empleada con cultivos celulares infectados con los 4 serotipos virales, con el propósito de determinar la presencia de anticuerpos en suero.

Inhibición de la hemaglutinación: Es la prueba más antigua para detectar anticuerpos y antígenos virales (13) y de bajo costo que facilita su utilización en la mayoría de los laboratorios para realizar estudios seroepidemiológicos en gran escala; sin embargo ha sido desplazada por las pruebas descritas anteriormente

Fijación de complemento y neutralización de placas: Estas pruebas por ser de gran laboriosidad y elevado costo han sido desplazadas por las de ELISA e IFI; sin embargo, como el sistema de fijación de complemento es activado en el dengue hemorrágico, coincidiendo con ciertas anafilatoxinas, es preciso que se realicen más estudios para esclarecer los mecanismos que conllevan a su activación (46), mientras que la neutralización de placas es más utilizada a nivel de estudios de investigación entre los diferentes serotipos virales (19,57).

#### **Tratamiento.**

En el caso del dengue clásico, el tratamiento es sintomático, y con respecto al dengue hemorrágico grave, se requiere de la

hospitalización del enfermo en un servicio de terapia intensiva, con una buena administración de líquidos por vía oral, paracetamol (acetaminofen) para la fiebre y una vigilancia continua para prevenir un shock monitoreando la presión sanguínea, valores de hematocrito y plaquetas.

Lo más importante es detectar a tiempo la hipovolemia y debe evitarse que persista, ya que podría producirse una insuficiencia renal, difícilmente reversible y una acidosis que favorecería la coagulación intravascular. El tratamiento de la hipovolemia requiere precauciones para no intensificar un eventual edema cerebral.

Las medidas terapéuticas van de acuerdo a cada caso en particular y la administración de soluciones por vía parenteral, debe hacerse lo más rápido posible, bajo el siguiente criterio:

a) Rehidratación con solución salina glucosada ajustándose la cantidad según cada paciente; los valores de hematocrito sirven de orientación para determinar el volumen requerido; en caso de acidosis se debe administrar bicarbonato de sodio (0.167 mole/l).

b) Transfusiones de sangre fresca, fibrinógeno, concentrados de plaquetas y eventualmente de plasma y albúmina, en casos muy graves, con una diátesis hemorrágica manifiesta, como consecuencia de una coagulación intravascular diseminada. Los antibióticos están contraindicados, porque podrían dar lugar al desarrollo de superinfecciones de incalculables consecuencias; la aspirina o compuestos salicilados

deben evitarse debido a su acción inhibidora sobre la agregación plaquetaria. Tampoco son aconsejables las dipironas, debido a su eventual efecto depresor sobre la leucopoyesis, así mismo los esteroides pues en caso de una leucopenia significativa, una disminución de las defensas inmunológicas, inducida por estas drogas, podría ser de consecuencias nefastas.

### **Prevención y Control.**

Los únicos mecanismos existentes para evitar la propagación del dengue son la erradicación de los vectores y la vigilancia epidemiológica, clínica y virológica en forma conjunta (25).

En los actuales momentos se carece de una vacuna efectiva y los estudios a nivel de ingeniería genética, con los genes correspondientes a ciertas proteínas virales, han sido contradictorios logrando algunos obtener protección en ratones (10) mientras que otros han fallado en su propósito (1,17).

La mejor protección alcanzada en animales infectados, es la realizada mediante inmunización pasiva, administrando anticuerpos monoclonales (32,37) producidos contra diferentes proteínas virales. Las vacunas producidas por la técnica tradicional de pasajes sucesivos en cultivos celulares, con las que se obtienen virus atenuados, ha tenido muy poco éxito debido a la poca protección a los diferentes serotipos virales. La aparición de las tecnologías de recombinación del ADN ha monopolizado los estudios dirigidos a desenmascarar los mecanismos de replicación viral y los elementos

estructurales responsables de su virulencia (27), cuyos datos permitirán la producción de las vacunas de segunda generación (8,22). Una interesante revisión sobre las perspectivas en el desarrollo de vacunas contra dengue, se encuentra en un reporte realizado en 1988 por Galler y col (20).

En lo referente al control de propagación de esta enfermedad, los mecanismos de erradicación de los vectores, requieren de toda una estrategia permanente que mantenga a bajos niveles, la densidad de los mosquitos, en las zonas endémicas con el propósito de eliminar la propagación de serotipos virales comunes o diferentes a los que circulan en la comunidad. Esta actividad es de responsabilidad total de las autoridades sanitarias de la región, los cuales deben vigilar las áreas propicias para el ciclo de reproducción de los mosquitos y mantener un programa de fumigación eficiente y constante, siguiendo las pautas establecidas por numerosos trabajos y recomendadas por la Organización Mundial de la Salud.

#### ABSTRACT

##### **Dengue. Review.**

Teruel-López E. (Instituto de Investigaciones Clínicas, Facultad de Medicina, Universidad del Zulia, Apartado Postal 1151, Maracaibo, Venezuela). *Invest Clín* 32(4): 201 - 217, 1991.

Dengue fever is an acute and infectious disease produced by a togavirus. This clinical syndrome being benign or severe like the Den-

gue hemorrhagic fever and dengue shock syndrome (DHF/DSS), has been associated with a very high mortality rate specifically in children with different ages and those under 1 year of age from mothers having antibodies to dengue virus. Other groups with potential risk factors are those patients with chronic diseases like asthma, sickle cell anaemia and diabetes mellitus.

Dengue virus show a highly tropism for endothelial reticulum system as the bone marrow, spleen, liver and lymph nodes where viral antigens can be demonstrated by several immunological methods. The pathogenesis of the DHF/DSS can be considered to result from a delayed type hypersensitivity reaction where antigen-activated T lymphocytes release a variety of biologically active chemical mediators (lymphokines) with further effects on blood clotting system and vascular permeability producing the symptoms of shock and hemorrhage seen in these cases. The rapid control and hospitalization of the patients allow them to get a fast recovery without any sequelae.

#### REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1- AASKOV, J.G; WILLIAMS, L; FLETCHER, J., HAY, R. Failure of a dengue 1 sub-unit vaccine to protect mice against a lethal dengue virus infection. *Am J Trop Med Hyg* 39(5): 511-518, 1988.
- 2- ASHBURN, P.M., CRAIG, C.F. Experimental investigations regarding the etiology of dengue fever. *J Infect Dis* 4: 440- 475, 1907.
- 3- BALTIMORE, D. Expression of animal virus genomes. *Bact. Rev.* 35: 235-241, 1971.

- 4- BANCROFT, T.L. On the aetiology of dengue fever. *Aust Med Gaz.* 25: 17-18, 1906.
- 5- BLANC, G. CAMINOPETROS, J., DUMAS, J., SAENZ, A. Recherches experimentales sur la sensibilité des signes inferieus au virus de la dengue. *C.R. Acad Sci (Paris)*. 188: 468-470, 1929.
- 6 - BLOK J., KAY, B.H., HALL, R.A., GORMAN, B.M.: Isolation and characterization of dengue viruses serotype 1 from an epidemic in northern Queensland, Australia. *Arch Virol* 100 (3-4): 213-220, 1988.
- 7- BRANDT, W.E., SMITH, T.J., BUESHER, E.L. RUSSELL, P.K. Purification and characteristics of a dengue virus, complement- fixing, soluble antigen. *Bact Proc.* pag 186, 1969.
- 8- BRANDT, W.E. Current approaches to the development of dengue vaccines and related aspects of the molecular biology of flaviviruses. *J Infect Dis* 157(5): 1105-1111, 1988.
- 9- BRAVO, J.R., GUZMAN, M.G. KOURI, G.P.: Why dengue Haemorrhagic fever in Cuba? I. Individual risk factors for dengue haemorrhagic fever / dengue shock syndrome (DHF/DSS). *Trans Roy Soc Trop Med Hyg.* 81(5): 816-820, 1987.
- 10- BRAY, M; ZHAO, B.T., MARKOFF, L., ECKELS, K.H., CHANOCK, R.M., LAI, C.J. Mice immunized with recombinant vaccinia virus expressing dengue 4 virus structural proteins with or without nonstructural protein NS1 are protected against fatal dengue virus encephalitis. *J Virol* 63(6): 2853-2856, 1989.
- 11- CARDIFF, R.D., McCLOUD, T.G., BRANDT, W.E., RUSSELL, P.K.: Molecular size and charge relationship of the soluble complement fixing antigens of dengue viruses. *Virology* 41:569-572, 1970.
- 12- CAREY, D.E. Chikungunya and Dengue: A case of mistaken identity? *J Hist Med.* 26: 243-262, 1971.
- 13- CLARKE, D.H., CASALS, J.: Techniques for hemagglutination and hemagglutination-inhibition with arthropods-borne viruses. *Amer. J. Trop. Med. Hyg.* 7:561-573, 1958.
- 14- COIA, G., PARKER, M.D., SPEIGHT, G., BYRNE, M.E. WESTAWAY, E.G.: Nucleotide and complete aminoacids sequences of Kunjin virus: definitive gene order and characteristics of the virus- specified protein. *J Gen Virol.* 69 (PT-1): 1-21, 1988.
- 15- CRAIG, C.F.: On the nature of the virus of yellow fever, dengue and Pappatacci fever. *NY Med J* 93: 360-369, 1911.
- 16- CRAIG, C.F. The etiology of dengue fever. *J Amer Med Ass.* 75: 1171-1176, 1920.
- 17- DEUBEL, V., KINNEY, R.M., ESPOSITO, J.J., CROPP, C.B., VORNDAM, AV.; MONATH, T.P., TRENT, D.W.: Dengue 2 virus envelope protein expressed by a recombinant vaccinia virus fails to protect monkey against dengue. *J Gen Virol* 69 (Pt8): 1921- 1929, 1988.
- 18- FREIR, J.E., ROSEN, L.: Vertical transmission of dengue viruses by *Aedes mediiovittatus*. *Am J Trop Med Hyg.* 39(2): 218-220, 1988.
- 19- FUKUNAGA, T., OKUNO, Y., TADANO, M. FUKAI, K.: Neutralization characteristics of dengue viruses isolated in mosquito cell culture and suckling mouse brain from a case of laboratory dengue infection. *Biken J* 25(3): 139-148, 1982.
- 20- GALLER, R., POST, P.R., MUYLAERT, I., CALCAGNOTTO, A., ALBUQUERQUE, M., SNTOSS, C.N.D.: Perspectives for the development of dengue virus vaccines. *Mem Inst Butantan.* 50 (Supl): 45-51, 1988.

- 21- GEORGE, R.. Dengue Haemorrhagic fever in Malaysia: a review. *Southeast. J Trop Med Pub Health*. 18 (3): 278-283, 1987.
- 22- GIBSON, C.A., SCHLESINGER, J.J., BARRET, A.D. Prospects for a virus non-structural protein as a subunit vaccine 6(1): 7-9, 1988.
- 23- GUBLER, D.J., NOVAK, R.J., VERGNE, E., COLON, N.A., VELEZ, M., FLOWER, J.: *Aedes (Gymnometoca) mediovittatus* (Diptera: Culicidae) a potential maintenance vector of dengue viruses in Puerto Rico. *J Med Entomol*. 22(5): 469- 475, 1985.
- 24- GUBLER, D.J.: Dengue and dengue haemorrhagic fever in the Americas. *P R Health Sci J* 6(2): 107-111, 1987.
- 25- GUBLER, D.J.: Vigilancia activa del dengue y de la fiebre hemorrágica del dengue. *Bol Sanit Panam*. 107(1): 22-30, 1989.
- 26- HALSTEAD, S.B.: Dengue Haemorrhagic fever. A public health problem and a field for research. *Bull Who* 58: 1-21, 1980.
- 27- HALSTEAD, S.B.: The pathogenesis of dengue: molecular epidemiology in infectious diseases. *Am J Epidemiol*. 114: 632- 648, 1981.
- 28- HAMMON, W., McD. RUDNICK, A., SATHER, G.E., ROGERS, K.D., CHAN, V., DIZON, J.J., BASACA-SEVILLA, V.: Studies on Philippine hemorrhagic fever. Relationship to dengue viruses. *Proc 9th Pacific Sci Congr Bangkok, Thailand*. 67-72, 1957.
- 29- HAMMON, W. McD. RUDNICK, A., SATHER, G., ROGERS, K.D., MORSE, L.J.: New hemorrhagic fevers of children in the Philippines and Thailand. *Trans Ass Amer Phycns*. 73: 140-155, 1960.
- 30- HAMMON, W. McD., RUDNICK, A., SATHER, G.E. RODER, K.D.: Viruses associated with hemorrhagic fevers of the Philippine and Thailand. *Sciences* 131: 1102-1103, 1960.
- 31- HENCHAL, E.A., McCOWN, J.M., SEGUIN, M.C., GENTRY, M.K., BRANDT, W.E.: Rapid identification of dengue virus isolates by using monoclonal antibodies in an indirect immunofluorescence assay. *Am J Trop Med Hyg*. 32(1): 164-169, 1983.
- 32- HENCHAL, E.A., HENCHAL, L.S., SCHLESSINGER, J.J.: Synergistic interactions of anti-NS1 monoclonal antibodies protect passively immunized mice from lethal challenge with dengue 2 virus. *J Gen Virol* 69 (PT-8): 2101-2107, 1988.
- 33- HOTTA, S. EVANS, C.A.: Ether-sensitivity of dengue virus. *Virology* 2:704-706, 1956.
- 34- HOTTA, S. EVANS, C.A.: Cultivation of mouse-adapted dengue virus (type 1) in rhesus monkey tissue culture. *J Infect Dis*. 98:88-97, 1956.
- 35- HOTTA, S. EVANS, C.A.: Cultivation of type 2 dengue virus in rhesus kidney tissue culture *Proc Soc Exp Biol*. 93: 153-155, 1956.
- 36- INNIS, B.L., THIRAWETH, V., HEMACHUDHA, C. Identification of continuous epitopes of the envelope glycoprotein of dengue type 2 virus. *Am J Trop Med Hyg*. 40(6): 676-687, 1989.
- 37- KAUFMAN, B.M., SUMMERS, P.L., DUBOIS, D.R., COHEN, W.H., GENTRY, M.K., TIMCHAK, R.L., BURKE, D.S. ECKELS, K.H.: Monoclonal antibodies for dengue virus prM glycoprotein protect mice against lethal dengue infection. *Am J Trop Med Hyg*. 41(5): 576-580, 1989.
- 38- KERSCHNER, J.H., VORNDAM, A.V., MONATH, T., TRENT, D.W.: Genetic and epidemiologic studies of dengue 2 viruses by hybridization using synthetic deoxyoligonucleotides as probes. *J*

- Gen Virol 67(pte 12): 2645-2661, 1986.
- 39- KHIN, N.M., THAN, K.A.: Transovarial transmission of dengue 2 virus by *Aedes aegypti* in nature. *Am J Trop Med Hyg.* 32(3): 590-594, 1983.
- 40- KIMURA, R., HOTTA, S.: On the inoculation of dengue virus into mice. *Nippon IgakV* 3379: 629-633, 1944.
- 41- KLIKS, S.C., NIMMANITYA, S., NISALAK, A BURKE, D.S.: Evidence that maternal dengue antibodies are important in the development of dengue hemorrhagic fever in infants. *Am J Trop Med Hyg.* 38(2): 411-419, 1988.
- 42- KOIZUMI, M., YAMAGUCHI, K. TONOMURA, J.: Dengue fever. *Nisshin Igaku* 6: 955-1004, 1916.
- 43- KOURI, G.: Haemorrhagic dengue in Cuba: history of an epidemic. *Bull. Panamerican Health Organization* 20: 24-30, 1986.
- 44- KOURI, G.P., GUZMAN, M.G., BRAVO, J.R. TRIANA, C.: Dengue haemorrhagic fever/dengue shock syndrome: lessons from the Cuban epidemic 1981. *Bull. World Health Organization* 67(4): 375-380, 1989.
- 45- MACKERRAS, I.M.: Transmission of dengue fever by *Aedes (Stegomyia) scutellaris*. *Walk in New Guinea. Trans Roy Soc Trop Med.* 40: 295-312, 1946.
- 46- MALASIT, P.: Complement and dengue haemorrhagic fever/shock syndrome. *Southeast. Asian. J Trop Med Pub Health.* 18(3): 316-320, 1987.
- 47- MATSUMURA, T. HOTTA, S.: Electron microscope observations on the purified dengue virus (type 1). *Kobe J Med Sci.* 17: 85-95, 1971.
- 48- MONATH, T.P., WANDS, J.R., HILL, L.J. Geographic classification of dengue 2 virus strains by antigen signature analysis. *Virology* 154: 313-324, 1986.
- 49- MORIER, L., KOURI, G., GUZMAN, G. SOLER, M.: Antibody- dependent enhancement of dengue 2 virus in people of white descent in Cuba. *Lancet* 1 (8540): 1028-1029, 1987.
- 50- NAKAMURA, M.: Infectious ribonucleic acid derived from mouse brains infected with two kind of arbovirus group B. *Nature London* 191: 624, 1961.
- 51- NIMMANITYA, S., TISYAKORN, V. HEMSRICHART, V.: Dengue Haemorrhagic fever with unusual manifestations. *Southeast Asian J Trop Med Pub Health.* 18(3): 398-406, 1987.
- 52- OLSON, K., BLAIR, C., PADMANABHAN, R. BEATY, B.: Detection of dengue virus type 2 in *Aedes albopictus* by nucleic acid hybridization with strand-specific RNA probes. *J Clin Microbiol* 26(3): 579-581, 1988.
- 53- PANG, T.: Delayed-type hypersensitivity: Probable role in the pathogenesis of Dengue Haemorrhagic fever/dengue shock syndrome. *Rev Infect Dis.* 5(2): 346-352, 1983.
- 54- PANG, T., LAM, S.K., CHEW, C.B., POON, C.K. RAMALINGAM, S.: Detecction of dengue virus by immunofluorescence following inoculation of mosquito larvae. *Lancet* 1 (8336): 1271, 1983.
- 55- REPIK, P.M., DALRYMPLE, J.M., BRANDT, W.E., McCOWN, J.M. RUSSELL P.K.: RNA fingerprinting as a method for distinguishing dengue 1 virus strains. *Am J Trop Med Hyg.* 32(3): 577-589, 1983.
- 56- ROSEN, L., ROZEBOOM, L.E., SWEET, B.H. SABIN, A.B.: The transmission of dengue by *Aedes polynesiensis* marks. *Amer J Trop Med Hyg.* 3: 878-882, 1954.
- 57- SABIN, A.B.: The dengue group of viruses and its family relationship. *Bact Rev* 14: 225-232, 1950.
- 58- SABIN, A.B. SCHLESINGER, R.W.: Production of immunity to dengue with virus modified by propagation

- in mice. *Science* 101: 640-642, 1945.
- 59- SCHLESINGER, R.W.: *Dengue Viruses*. *Virology Monographs*. Eds. S. and C. Hallauer, Springer-Verlag, 1977.
- 60- SILER, J.F., HALL, M.W., HITCHENS, A.P.: *Dengue: Its history, epidemiology, mechanism of transmission, etiology, clinical manifestations, immunity and prevention*. *Philipp J Sci* 44: 1-247, 1931.
- 61- STOLLAR, V., SCHLESINGER, R.W., STEVENS, T.M.: *Studies on the nature of dengue viruses. III. RNA synthesis in cells infected with type 2 dengue virus*. *Virology*, 33: 650-658, 1967.
- 62- TAKEHARA, M. HOTTA, S.: *Effects of enzymes on partially purified Japanese B encephalitis and related arboviruses*. *Science*, 134: 1878-1880, 1961.
- 63 - THEILER, M.: *Action of sodium desoxycholate on arthropod-borne viruses*. *Proc Soc Exp Biol (N Y)* 96: 380-382, 1957.
- 64- TRENT, D.W., GRANT, J.A., ROSEN, L., MONATH, T.P.: *Genetic variation among dengue 2 viruses of different geographic origin*. *Virology* 128: 271-284, 1983.
- 65 - TRENT, D.W., GRANT, J.A., MONATH, T.P., MAUSKE, C.L. CORINA, M. FOX, G.E.: *Genetic variation and microevolution of dengue 2 virus in Southeast Asia*. *Virology* 172 (2): 523-535, 1989.
- 66- VEZZA, A.C., ROSEN, L., REPIK, P., DALRYMPLE, J. BISHOP, D.H.L.: *Characterization of the viral RNA species of the prototype dengue viruses*. *Am J Trop Med Hyg* 29: 643-652, 1980.
- 67- WALKER, P.J., HENCHAL, E.A., BLOK, J., REPIK, P.M., HENCHAL, L.S., BURKE, D.S., ROBBINS, S.J. and GORMAN, B.: *Variation in dengue type 2 viruses isolated in Bangkok during 1980*. *J Gen Virol* 69 (Pt3): 591-602, 1988.
- 68- WATERMAN, S.H., KUNO, G., GUBLER, D.J. SATHER, G.E.: *Low rates of antigen detection and virus isolation from the peripheral blood leukocytes of dengue fever patients*. *Am J Trop Med Hyg*, 34(2): 380-384, 1985.
- 69- WRIGHT, P.J., CAUCHI, M.R., Ng, M.L.: *Definition of the carboxytermini of the three glycoproteins specified by dengue type 2*. *Virology* 171 (1): 61-67, 1989.