

Fiebre por Dengue y Dengue Hemorrágico



MONOGRAFÍA POSTGRADO
DE
ENFERMEDADES INFECTOCONTAGIOSAS
CATEDRA Y CLINICA PROF. DR. EDUARDO SAVIO.

Dr. PABLO CAPPUCCIO.

-ENERO 2003-

Nº 5438

-TEMARIO-

- I) INTRODUCCION.
- II) RESEÑA HISTORICA.
- III) SITUACIÓN ACTUAL EN AMERICA Y URUGUAY.
- IV) TRANSMISION.
- V) PATOGENIA.
- VI) MANIFESTACIONES CLINICAS Y DE LABORATORIO.
- VII) DIAGNOSTICO.
- VIII) DIAGNOSTICOS DIFERENCIALES.
- IX) TRATAMIENTO Y PRONOSTICO.
- X) PREVENCIÓN Y CONTROL.
- XI) VIGILANCIA EPIDEMIOLOGICA.
- XII) BIBLIOGRAFIA.

I) INTRODUCCION.

Los cambios socio económicos, políticos, culturales y demográficos que se vienen produciendo desde hace varios años en el mundo, junto con el proceso de globalización, han determinado una nuevo relacionamiento entre el hombre y los distintos agentes infecciosos, con la consecuente aparición y reaparición de numerosas enfermedades infecciosas.

En este grupo de enfermedades emergentes y re emergentes se incluye a la *Fiebre por Dengue*, que es una enfermedad infecciosa producida por un ARN virus, al que se le reconocen cuatro serotipos (DEN-1, DEN-2, DEN-3 y DEN-4) y cuyo vector principal es el mosquito *Aedes aegypti*. (1)

La Fiebre por Dengue es una de las arbovirosis que más frecuentemente afecta al hombre y sin dudas un verdadero problema de Salud Pública en el mundo.

Su presentación en forma de epidemias hace que la misma sea una enfermedad con gran repercusión social y económica tanto por los costos relacionados a la asistencia médica, como por los vinculados al control del vector, al ausentismo laboral y escolar y al descenso del turismo, entre otros.

Si bien los estudios relacionados al impacto económico de la Fiebre por Dengue son escasos, en el caso de la epidemia de Cuba en 1981 se calcula que el costo fue de 103 millones de dólares, habiendo sido para Nicaragua en 1994 de U\$S 1.728.000. (2)

Se estima actualmente que más de 2.5 billones de personas están en riesgo de adquirir dengue y cada año se reportan decenas de millones de casos y otros tantos cientos de miles de su forma hemorrágica. (3)

Un tiempo atrás cuando las epidemias de dengue afectaban fundamentalmente el sudeste Asiático y otras regiones lejanas podía tenerse la falsa idea de que las epidemias sólo ocurrían "del otro lado del mundo". Esto fue así gracias al éxito del Programa Continental de Erradicación del *Ae.aegypti* lanzado en 1947 que logró eliminar dicho vector de la mayoría de los países de las Américas.

Pero desde principios de la década de los ochenta la situación cambió y la gran mayoría de los países padecen o enfrentan el inminente peligro de su reaparición, como es el caso de Chile.

Uruguay en 1958 y tras once años de aplicación del Programa Nacional de Erradicación, logró erradicar al *Ae.aegypti* hasta 1997 en que se reportó su reaparición. Desde entonces no han habido casos autóctonos de Dengue en el país, habiéndose notificado los últimos en 1916 en el departamento de Salto. (4,5)

Probablemente no sea factible intentar otra campaña continental de erradicación debido las dificultades económicas que enfrentan la mayoría de los países de la región, por lo que las alternativas más probables y cercanas que aparecen son la puesta en marcha de los Programas de Control del vector, la educación sanitaria y el compromiso de los diferentes sectores de la sociedad.

El dengue es sin duda uno de los grandes desafíos de este siglo para las instituciones que velan por la salud mundial y Uruguay no escapa a ello.

II) RESEÑA HISTORICA.

El término Dengue surge en América en el siglo XIX durante la primera epidemia en el Caribe. Los esclavos provenientes de África la denominaron "dinga ó dyenga", homónimo del swahili "Ki denga pepo", que se refiere a un calambre ó estremecimiento repentino provocado por un "espíritu malo".(6)

Según algunos autores, las primeras epidemias de las que se obtuvieron información ocurrieron en la isla de Java en **1779** y en Filadelfia en **1880**. Otros autores afirman que la primera epidemia ocurrió en Europa (Sevilla y Cádiz) en **1784** y fue llamada "calenturas benignas de Sevilla".(7)

En **1827** se tuvo información de la primera pandemia de dengue en el Caribe y la Costa Atlántica de los Estados Unidos, que coincidió con el aumento del transporte comercial entre los puertos de dichas zonas.(6)

La segunda pandemia fue entre **1848** y **1850** e incluyó a La Habana y Nueva Orleáns, entre otras ciudades. Durante la misma se observaron manifestaciones hemorrágicas, abortos y partos prematuros.(8)

Entre **1879 - 1880** tuvo lugar la tercera epidemia que incluyó nuevamente al Caribe (Cuba, Bermudas, Panamá, Puerto Rico, Islas Vírgenes, Venezuela) y en **1879, 1885** y **1897** se produjeron en Australia importantes brotes epidémicos.(6)

En **1897** La Habana y Texas sufrieron epidemias de dengue con manifestaciones hemorrágicas, que precedieron a las de la Florida en **1898-1899**.

Panamá en **1904** y en **1912** sufrió grandes epidemias y en **1921** en Durban, Sud África, se produce una epidemia de dengue con manifestaciones hemorrágicas, la que se admite fue provocada por el DEN 1.(6)

Para **1927-1928** en Grecia se notifican varias epidemias durante las cuales el 90% de la población de Atenas resultó infectada, relacionándose este hecho con la gran cantidad de refugiados después de la guerra greco-turca de 1922.(9)

Luego de la Segunda Guerra Mundial, en el Sudeste Asiático, se notificaron sucesivas epidemias de dengue hemorrágico. La primera fue en Filipinas en **1956** y se asoció con los virus DEN-3 y DEN-4.(6)

Más adelante, Tailandia(**1958**), Vietnam del Sur(**1960**), Singapur(**1962**), Malasia(**1963**), Indonesia(**1969**) y Myanmar(**1970**) sufrieron epidemias con miles de casos y muertes, fundamentalmente en niños, en las que se identificaron los serotipos DEN-2, DEN-3 y DEN-4.

En **1968** en Kampur, India, se produjo una extensa epidemia por DEN 4, con manifestaciones hemorrágicas y choque y para 1970 en las islas Seychelles un brote epidémico de dengue clásico fue provocado por el DEN-2.(6)

En **1963** y en **1969** en Jamaica se iniciaron dos epidemias por DEN-3 y DEN-2 respectivamente, que se extendieron a distintos países del Caribe. Desde entonces la enfermedad se mantuvo endémica en América Tropical, destacándose en **1975** las epidemias de Colombia y Puerto Rico y en **1976 - 1977** la de Saint Thomas.(10,11)

Nuevamente se inicia en Jamaica en febrero de **1977** otra epidemia que se extendió a Puerto Rico, Bahamas, Cuba, República Dominicana, Guyana, Trinidad Tobago y Venezuela, en la que se aisló por primera vez el DEN-1 en las Américas. Esta epidemia con más de medio millón de casos notificados, se manifestó como dengue clásico y no provocó muertes.(12)

En **1980** y después de 35 años se constató en EEUU el primer caso autóctono en territorio continental y en **1981** tuvo lugar la primera epidemia de dengue hemorrágico en las Américas.

La misma sucedió en Cuba por una cepa de DEN-2 que genéticamente se correspondió con una cepa del Sudeste Asiático. Se notificaron 344.203 casos, de los cuales 10.312 fueron graves y 158 fallecieron(60% menores de 15 años). (13,14)

Figura I. Países de América con DH confirmado por laboratorio (áreas sombreadas), antes de 1981 y de 1981 a 1997.

Prior to 1981



1981-1997



En el norte de Brasil en **1982** y **1984** se produjeron importantes epidemias asociadas a los serotipos DEN-1 y DEN-4 y en Nicaragua en 1985 se produjo una epidemia de dengue clásico por DEN-2 con algunos casos de dengue hemorrágico. En esta ocasión se notificaron 17.483 casos, con 7 fallecidos, todos ellos adultos.(15)

En Colombia en **1985** y en **1986** se informaron casos de dengue con aislamiento de los serotipos DEN-1, DEN-2 y DEN-4, de igual forma que en Puerto Rico con su décimo primer brote del siglo. En esa oportunidad se notificaron 10.659 casos, habiendo sido los niños menores de un año los de mayor riesgo para el desarrollo de dengue hemorrágico.(16,17)

En Brasil durante este último año se produce otra epidemia por DEN-1.

Bolivia en **1987** y en **1988** tuvo epidemias por DEN-1, así como Paraguay y Ecuador. En este último se notificaron más de 400.000 casos.(18,19)

En Venezuela la transmisión de los serotipos DEN-1, DEN-2 y DEN-4, entre octubre de **1989** y abril de **1990**, determinaron una importante epidemia en la que se notificaron 8.619 casos, con 117 defunciones y varios casos comprobados de dengue hemorrágico.

Desde entonces y durante toda la década pasada se han presentado varios brotes epidémicos con miles de casos cada año, manteniéndose endémica entre los brotes. Por tal motivo se había transformado en el país con mayor número de casos acumulados de dengue hemorrágico y de muertes.(20)

En Río de Janeiro en **1990** sufre un brote epidémico de DEN-1 y durante **1991** se confirmó la circulación simultánea de DEN-1 y DEN-2, con un total de 1.306 casos de dengue hemorrágico y 29 fallecimientos.(21)

En la Guyana Francesa en **1991-1992** ocurrió una epidemia por DEN-2 durante la cual se notificaron sus primeros 40 casos de dengue hemorrágico. Cabe destacar que estaba circulando en forma endémica desde hacía varias décadas el DEN-1.(22)

Costa Rica se había mantenido sin enfermedad hasta **1993** en que tuvo una epidemia de más de 5.000 casos por DEN-1, introduciéndose posteriormente el DEN-3 con miles de casos cada año.(6)

En **1994** Panamá y Nicaragua notificaron acerca de la presencia del DEN-3, que desde 1977 no se aislaba en las Américas. En Panamá ocurrió un discreto brote epidémico y en Nicaragua se notificaron varios miles de casos, incluyendo cientos de casos con dengue hemorrágico.(23)

La reintroducción de este serotipo (DEN-3) se ha constituido en uno de los fenómenos de mayor peligro para desencadenar nuevos y mayores brotes epidémicos, con riesgo de provocar en los menores de 20 años formas graves de la enfermedad. (24)

Para **1995** se confirmó en Perú por primera vez la presencia de DEN-2, además de la circulación continua de DEN-1.(25)

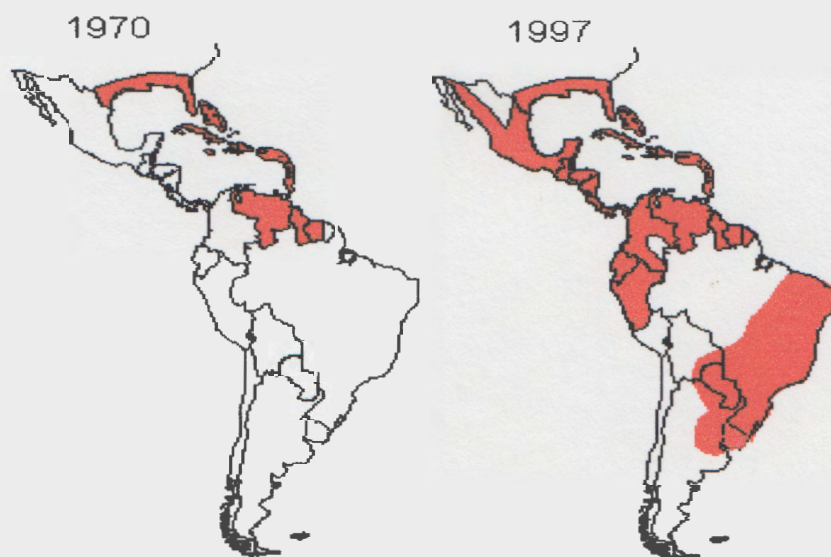
En Méjico durante este mismo año se duplicaron las notificaciones (1.454 casos) de dengue clásico en relación a 1994 y en **1997** más de 53.500 fueron los casos reportados de dengue, con 980 de dengue hemorrágico y con circulación de los cuatro serotipos virales.

Brasil notificó un total de 254.109 casos de dengue, de los cuales 35 reunieron criterios de DH y 5 fallecieron, circulando simultáneamente los virus DEN-1 y DEN-2.

En Guatemala se dieron a conocer 5.385 casos de dengue, manteniéndose cada año la aparición de nuevos casos de dengue hemorrágico, con circulación al igual que en Méjico de los cuatro serotipos virales. En Colombia se denunciaron 24.290 casos, de los cuales 3.950 desarrollaron dengue hemorrágico y 28 fallecieron.

En Venezuela llegaron a 33.654 los casos de dengue con 6.300 casos de dengue hemorrágico y 43 fallecimientos, con la circulación de los virus DEN-1 y DEN-2 como en Colombia.

Figura II. Distribución del *Aedes aegypti* (áreas sombreadas;) en las Américas en 1970 (al final del Programa de erradicación) y en 1997.



En el verano de 1997 en Santiago de Cuba se denunció la reintroducción de DEN-2 con 3.012 casos confirmados, de los cuales 205 reunieron los criterios de dengue hemorrágico y 12 fallecieron. Cabe destacar que en esta misma ciudad 17 años atrás su población había sufrido infección por DEN-1.(6,26,27)

En 1998 Brasil duplicó el número de casos con respecto al año anterior, con un total de 535.388, entre los cuales 105 reunieron criterios de DH y 10 fallecieron. Nuevamente los serotipos DEN-1 y DEN-2 fueron los responsables.

En Argentina se denunciaron a la semana epidemiológica número 46 más de 800 casos de dengue, con ningún caso de DH ni fallecimientos, todos por el serotipo DEN-2.

Venezuela sufrió un nuevo brote con 37.586 casos, con 5.723 casos de DH y 34 fallecimientos, notificando la circulación de los serotipos DEN-1, DEN-2 y DEN-4.

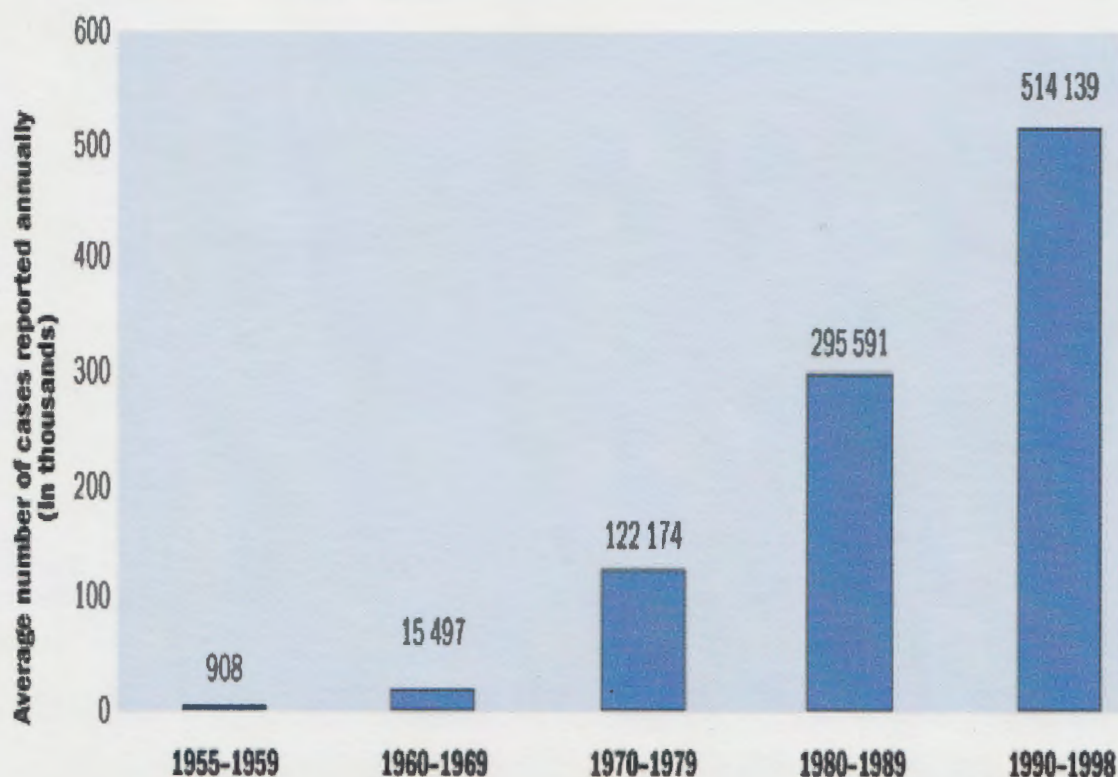
En Nicaragua más de 13.500 fueron los casos notificados en total de dengue, con 432 con DH y 7 fallecimientos, siendo los serotipos DEN-2 y DEN-3 los encontrados.

En Colombia durante 1998 llegaron a 63.182 los casos de dengue, con 5.171 casos de DH y 63 fallecimientos, con los serotipos DEN-1, DEN-2 y DEN-4 como responsables.

Méjico notificó a la semana epidemiológica 52 un total de 23.639 con 372 casos de DH y 14 fallecimientos, sólo con el serotipo DEN-3 circulando.

En Guatemala para la misma semana epidemilógica se notificaron en total 4.655 casos, con tan sólo 2 casos de DH y sin fallecimientos.(28)

Figura III. Promedio anual de casos de FD/DH reportados a OMS, 1995-1998.



Para **1999** Brasil notificó en comparación al año anterior menos de la mitad de casos de dengue, con un total de 204.201, con 70 casos de DH y 3 fallecimientos.

En Perú sumaron a más de 500 las notificaciones de dengue, con 1 fallecimiento y al igual que Brasil con los serotipos DEN-1 y DEN-2 como responsables.

En Paraguay el DEN-1 fue el causante de todos los casos de dengue durante ese año, llegando a un total de 1.164 casos, sin DH ni fallecimientos.

En Colombia una vez más los serotipos DEN-1, DEN-2 y DEN-4 fueron los causantes de los 20.336 casos de dengue, con 14 fallecimientos.

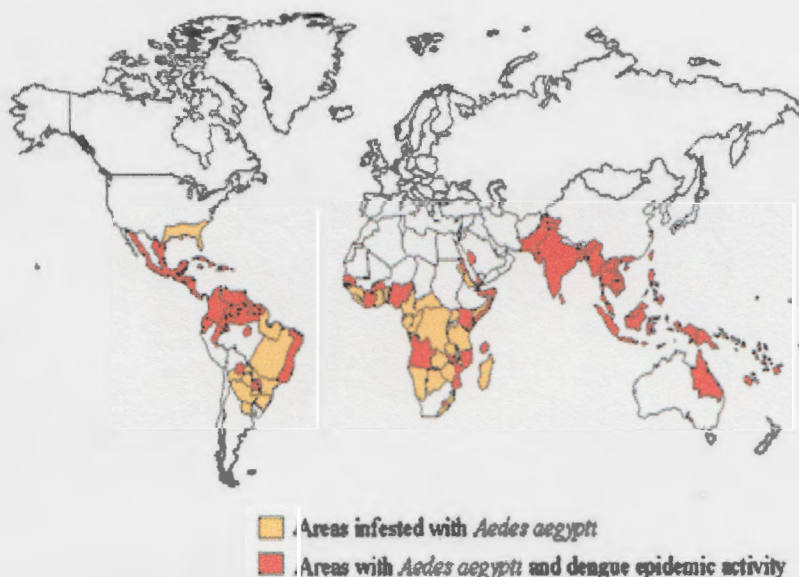
Por último, en Guatemala durante el transcurso de 1999 circularon los 4 serotipos ocasionando más de 3.500 casos en total, con 1 sólo fallecimiento.(29)

III) SITUACION ACTUAL EN AMERICA Y URUGUAY.

Como en otras tantas oportunidades, Brasil durante el año **2000** fue el país de las Américas que reportó el mayor número de casos de dengue, con un total a la semana epidemiológica 52 de 231.471, con 59 casos de DH y 3 fallecimientos, siendo los serotipos DEN-1, DEN-2 y DEN-3 los responsables.

Figura IV. Distribución del Dengue en el año 2000.

World Distribution of Dengue - 2000



CDC
U.S. DEPARTMENT OF HEALTH & HUMAN SERVICES

En contraste Cuba para la misma semana epidemiológica notificó en total tan sólo 138 casos, no habiéndose constatado ningún caso de DH ni fallecimientos. Los serotipos circulantes encontrados fueron DEN-3 y DEN-4.

En Méjico se denunciaron más de 20.000 casos, con circulación de los serotipos DEN-1, DEN-2 y DEN-3, con 50 casos de DH y sin fallecimientos.

Ecuador reporta más de 22.000 casos de dengue, con un sólo fallecimiento y con los cuatro serotipos virales como responsables. En Venezuela también los cuatro serotipos fueron los que produjeron los 21.101 casos, entre los cuales 2.186 evolucionaron al DH y 5 fallecieron.

Durante el año 2000 hay que destacar lo sucedió en Paraguay, en donde de un poco más de 1.100 casos en 1999 se pasó a más de 24.000, sin DH ni fallecimientos y el DEN-1 fue el responsable de la totalidad de los casos.(30)

Brasil para el **2001** casi duplicó el número total de casos de dengue con 413.067, de los cuales 679 reunieron criterios de DH y 29 fallecieron. Nuevamente los serotipos identificados fueron DEN-1, DEN-2 y DEN-3.

En Colombia más de 55.000 casos de dengue fueron notificados a la semana epidemiológica 52, con 54 fallecidos y con los serotipos DEN-1, DEN-2 y DEN-4 como responsables.

Perú registró 23.329 casos en total, de los cuales 251 desarrollaron DH y 4 fallecieron, producidos todos por los cuatro serotipos virales.

Hay que señalar lo de Venezuela que casi cuadruplica lo registrado durante el 2000, con 83.180, de los cuales 2.186 desarrollaron DH y 15 fallecieron. Al igual que en el año anterior fueron responsables los cuatro serotipos virales.(31)

Para el **2002** los datos recogidos hasta mediados de septiembre por la OPS, muestran que en Brasil a la semana epidemiológica 30 el total de casos de dengue llegó a 711.919, con 2.229 casos de DH y 130 fallecimientos. Los serotipos DEN-1, DEN-2 y DEN-3 fueron los identificados como responsables en todos los casos.

En Argentina a la semana 33 se registraron 234 casos en total, con ninguna evolución a DH ni fallecimientos. Los serotipos circulantes encontrados fueron DEN-1 y DEN-3.

En Paraguay a la semana epidemiológica se denunciaron 36 un total de 1.795 casos, por DEN-1 y DEN-3, sin casos de DH ni fallecimientos. En Perú para la semana 33 se notificaron en total 7.196 casos por los mismos serotipos, de los cuales 13 evolucionaron a DH y 1 falleció.

En Cuba para la semana 18 se registraron 3.011 casos, con evolución a la forma hemorrágica en 12 de ellos y con un solo fallecimiento.

El Salvador notificó a la semana 35 más de 17.000 casos, de los cuales 13 de ellos evolucionaron a la forma hemorrágica y 4 fallecieron. Los cuatro serotipos virales fueron los responsables.

En total para esa fecha de 2002, en la Región de los Andes los casos de dengue llegaron a 74.662, con 5.789 de DH y 11 fallecimientos.

En el Cono Sur se registraron 714.584 casos en total, de los cuales 2229 desarrollaron DH y 130 fallecieron.

Por último hay que señalar que en la región del Caribe se reportaron para entonces un total de 9.020 casos, de los cuales 114 evolucionaron a DH y 1 sólo falleció.(32)

-URUGUAY-

Como se hiciera referencia anteriormente la Organización Panamericana de la Salud (OPS) en 1947 efectuó el lanzamiento del Programa de Erradicación de *Aedes aegypti* para las Américas, con el que se consiguió en los sucesivos años la erradicación del mismo en un gran número de países.

Uruguay luego de once años de lucha antivectorial logra este objetivo en 1958 y se mantiene libre del mismo hasta 1997, cuando vuelve a notificar el hallazgo de *Aedes aegypti* en el Departamento de Colonia.

En el lote número 28 C (19 de febrero de 1997), colectado de neumáticos viejos en el puerto de Colonia por personal del Departamento de Zoonosis y Vectores del M.S.P., fue en el que se detectó la presencia de larvas de *Aedes aegypti*.(5)

Esta detección no solo marcó el éxito de la vigilancia dirigida por el M.S.P., sino que además coincidió con la fuerte reinfestación que se venía detectando en la ciudad de Buenos Aires desde 1987.

Hacia fines de **1997** el Departamento de Zoonosis y Vectores del M.S.P. llevó a cabo una encuesta epidemiológica en 108.361 viviendas de 120 localidades diferentes, resultando positivas 316 viviendas pertenecientes a los departamentos de Paysandú, Río Negro, Soriano, Colonia y Maldonado.

En el caso de este último departamento y puntualmente en la ciudad de Piriápolis, el ingreso del vector se produjo a partir de la llegada de un barco que realiza transporte regular de pasajeros entre Buenos Aires y dicho balneario.(2)

Para **1998** fueron 103.580 las viviendas encuestadas correspondientes a 86 localidades diferentes, de las cuales surgieron positivas 1.112 viviendas de los departamentos de Río Negro, Soriano, Colonia y Maldonado.

En **1999** se encuestaron 106.595 viviendas de 87 localidades diferentes, siendo positivas 134 viviendas pertenecientes a los departamentos de Salto, Río Negro, Soriano, Colonia, Maldonado y Treinta y Tres.

El registro de larvas en este último departamento correspondió a la primera infestación proveniente desde Brasil.(2)

Para el año **2000** se encuestaron 149.615 viviendas, de las cuales 47 resultaron positivas. Lo que se evidenció fue un aumento en el número de departamentos infestados, sumándose a los anteriores, los departamentos de Paysandú, Rivera y Tacuarembó.

A los departamentos de Artigas, Rocha, Cerro Largo y Montevideo se los consideró de alto riesgo, en tanto que los restantes fueron negativos.

En el año **2001** se encuestaron un total de 152.081 viviendas de las cuales 1200 fueron positivas. Se suma a los anteriores el departamento de Artigas, siguiendo en la categoría de alto riesgo Cerro Largo, Rocha y Montevideo.

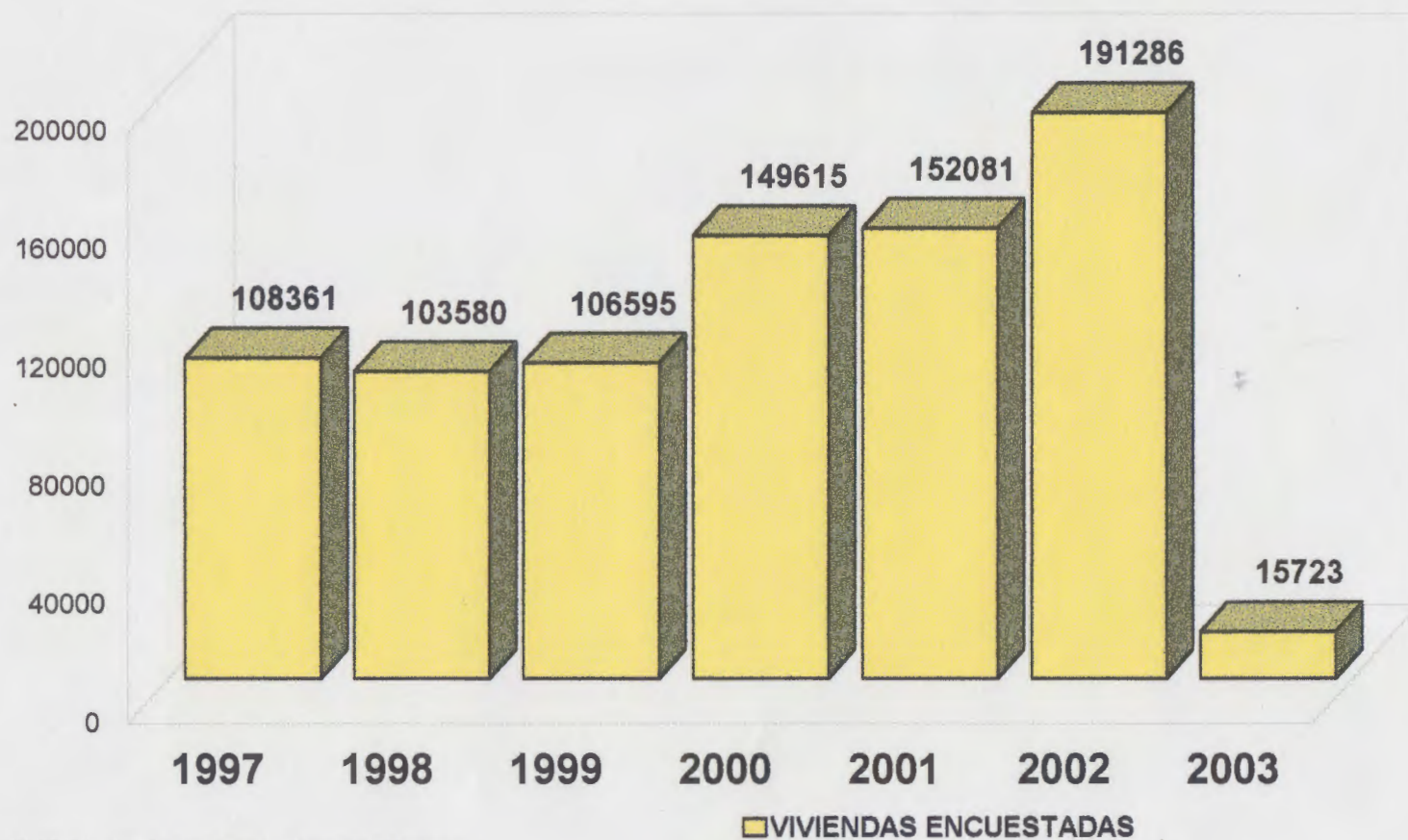
Durante el transcurso de **2002** se encuestaron 191.286 viviendas resultando 1.209 positivas. Los departamentos positivos, de alto riesgo y negativos fueron los mismos que para el 2001.

A comienzos de **2003** ya se han encuestado un total de 15.723 viviendas de las cuales 229 resultaron positivas, habiendo pasado a las categorías de alto riesgo los departamentos de Tacuarembó y Rivera. (Ver mapas y figuras 1997-2003, aportados por la División Epidemiología, Zoonosis y Vectores del M.S.P)

Por último cabe recordar que Uruguay desde 1916 no registra casos autóctonos de dengue, los que oportunamente se concentraron en el departamento de Salto como consecuencia de una epidemia que abarcó el Cono Sur de América.(5)

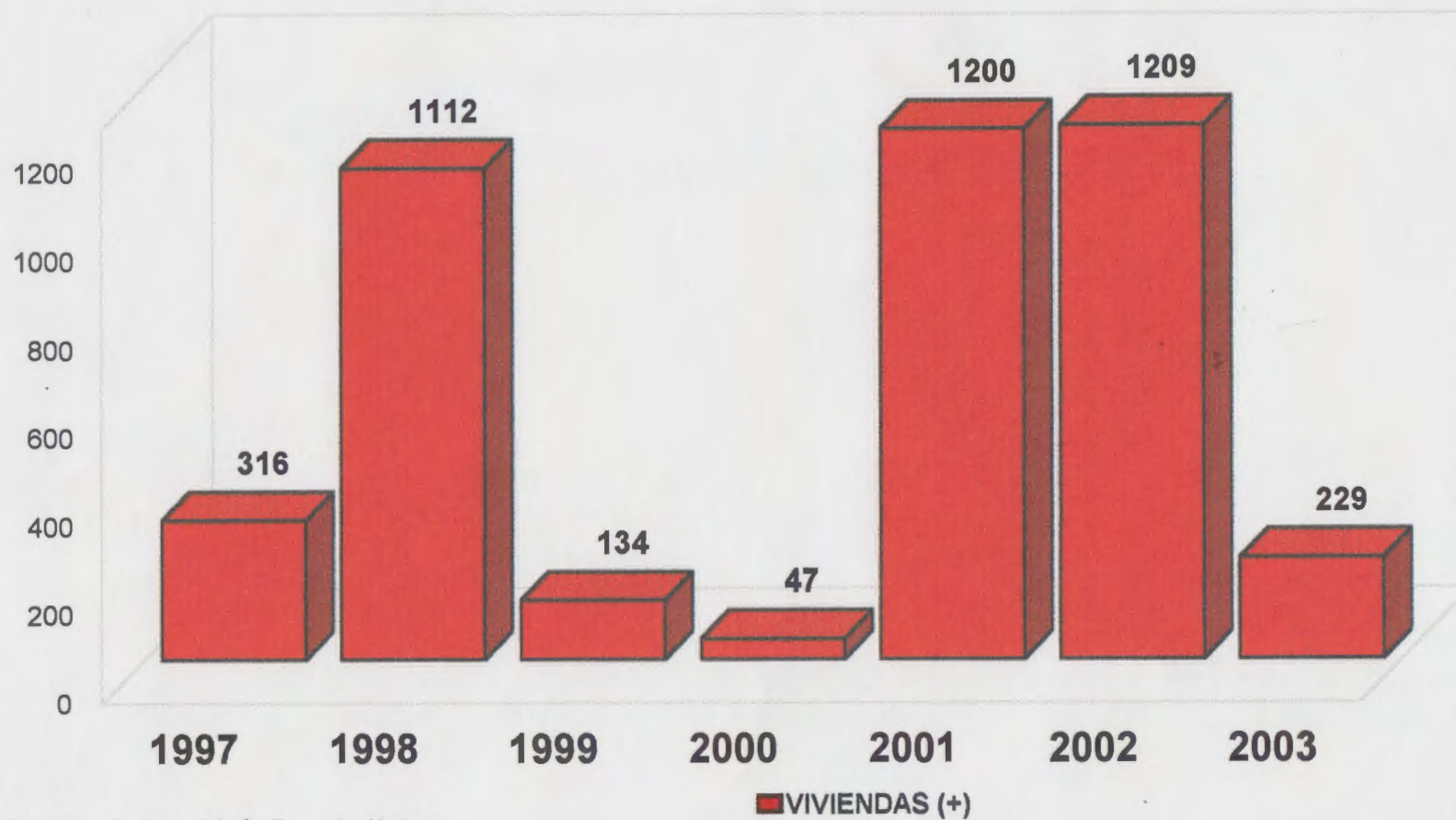
***Aedes aegypti* - Domicilios encuestados**

Años 1997 - 2003



Domicilios positivos a Aedes aegypti

Años 1997 - 2003



Evolución del Aedes aegypti en el Uruguay



POSITIVOS

ALTO
RIESGO

NEGATIVOS



POSITIVOS

ALTO
RIESGO

NEGATIVOS



IV) TRANSMISION.

Como toda enfermedad transmitida por vectores para que la misma se produzca es imprescindible la presencia simultánea de los mismos, del agente etiológico y de un huésped susceptible, que cuando es infectado se transforma en el reservorio de la enfermedad.

A continuación se hará referencia a cada uno de ellos así como a los factores determinantes de la transmisión del dengue.

-Agente Etiológico-

A principios del siglo XX, la Fiebre por Dengue fue junto con la Fiebre Amarilla, una de las primeras enfermedades humanas, en las que claramente se estableció que su agente etiológico era un virus filtrable y submicroscópico, según observaciones de Aschburg y Craig (6).

Dicho virus fue aislado por Kimura y Hotta en 1943-1944 a partir de sangre de enfermos de Dengue para la cepa Mochizuki y en 1945 por Sabin y Schlesinger para la cepa Hawaii. A estas cepas se las llamó Dengue 1.(33)

En este mismo año Sabin en Nueva Guinea aísla una nueva cepa con propiedades antigénicas distintas a las anteriores y que la distinguen como un segundo serotipo del mismo virus, al que se le denominó Dengue 2.(6)

Por 1956 Hammon y cols. durante la epidemia de Fiebre Hemorrágica en Manila, Filipinas, aislaron de sangre humana y de macerado de mosquitos *Aedes aegypti* dos nuevos serotipos que llamaron Dengue 3 y 4.(6)

Desde entonces quedó integrado el complejo Dengue por 4 serotipos, los que se designaron como DEN-1, DEN-2, DEN-3 y DEN-4, aislados oportunamente de casos autóctonos en las Américas. (34)

Los virus del Dengue pertenecen a la familia Flaviviridae, Grupo B, de la clasificación de Casals, para los Arbovirus.(6)

Son virus esféricos, envueltos(sensibles a la destrucción por agentes físicos y químicos)de 40-50nm de diámetro, de cápside icosaédrica, con genoma ARN monocatenario, no segmentado y de polaridad positiva. Su genoma codifica una poli proteína que es procesada en 10 polipéptidos: 3 proteínas estructurales y 7 no estructurales.(35)

En el grupo de las proteínas estructurales se distinguen en el virión maduro 3 tipos: la proteína C del núcleo, la proteína M de la membrana y la glicoproteína E de la envoltura.

La función de la proteína M no está clara, aunque su presencia parece asociarse a un aumento en la infectividad viral. La glicoproteína E es la mayor de la envoltura e interviene en la unión del virus a los receptores celulares, siendo sus variantes las que dan lugar a los 4 serotipos anteriormente mencionados.(6,35)

Las proteínas no estructurales(NS1 a NS7) cuyas funciones no están totalmente establecidas, parecen intervenir en el proceso de replicación del ARN viral, en especial la NS3. De la misma manera tienen importancia en la respuesta inmunológica al expresarse en la membrana celular de las células infectadas. Así es que la proteína NS1 se expresa en la superficie de las células infectadas y se transforma en blanco de la respuesta inmune.

La infección por un serotipo provoca inmunidad de por vida para ese serotipo, siendo la inmunidad para los otros serotipos temporal y parcial.

Esto es de suma importancia porque si bien la reinfección por el mismo serotipo no se produce, sí es posible por otros serotipos con las consecuencias que más adelante detallaremos.(36)

Los estudios moleculares de los genomas virales permiten clasificar a los distintos serotipos en diferentes genotipos. Así es que para el virus DEN-1 se han reconocido 3 genotipos, para el DEN-2 cinco, para el DEN-3 cuatro y para el virus DEN-4 solamente se ha encontrado un genotipo.

En las Américas se conoce de la circulación de un sólo genotipo del DEN-1 y dos del DEN-2.(6)

A la fecha se desconoce la importancia clínica de estos hallazgos, pero sí resultan de utilidad desde el punto de vista epidemiológico.

-Vectores y Reservorios-

Aedes aegypti

La transmisión del dengue no se produce por el contacto directo con una persona enferma o sus secreciones, sino que es necesaria la presencia de un vector.

El cubano Carlos Finlay en 1881 descubre que la transmisión de la fiebre por dengue es a través del mosquito *Aedes aegypti*, siendo Bancroft en 1906 y Agramonte en 1908 quienes publican las primeras evidencias de que *Aedes aegypti* es el vector de la fiebre por dengue.(6)

Ae.aegypti es un vector muy efectivo en la transmisión de distintas arbovirosis, pero su mayor importancia epidemiológica está relacionada con su papel en la transmisión de la fiebre amarilla y actualmente del dengue. (1,37)

Ae.aegypti es la especie más importante en la transmisión de la fiebre por dengue, pero también existen otros, como *Aedes albopictus*, *Aedes mediovittatus*, *Aedes scutellaris*, *Aedes niveus* y *Aedes polynesiensis*, que tienen en las Américas una distribución variable. (Cuadro I). (6).

Cuadro I. Mosquitos vectores en las Américas.

Especie	Distribución geográfica	Ecología
Ae. Aegypti	Sur de los EEUU, Méjico, Las Antillas, América Central, Colombia, Perú, Bolivia, Brasil, Ecuador, Argentina y Uruguay.	Urbano, doméstico.
Ae. Albopictus	Centro y sur de los EEUU. Méjico y Brasil.	Urbano, suburbano. Peridoméstico.
Ae. meiovittatus	Jamaica, Cuba, Las Antillas, Puerto Rico y Venezuela.	Urbano , suburbano. Peridoméstico

A.aegypti descrito por Linnaeus en 1762, tiene su origen en África, en la región etiópica donde se concentra la mayor cantidad de especies del subgénero *Stegomyia* Theobald, 1901, al cual pertenece este culícido y donde existen formas selváticas y domésticas. (37)

Se cree que *Ae.aegypti* fue introducido en las Américas desde el Viejo Mundo en barriles de agua transportados en barcos, cuando ocurrieron las primeras exploraciones y colonizaciones europeas. (34)

Actualmente debido al transporte pasivo de huevos, larvas, pupas y adultos por vía aérea, marítima o terrestre, se ha constituido en un mosquito cosmopolita. (37)

Ae.aegypti son artrópodos que pertenecen a la clase *Insecta*, orden *Diptera*, familia *Culicidae*, subfamilia *Culicinae*, género *Aedes*, subgénero *Stegomyia*. (35)

Es fundamentalmente una especie tropical- subtropical y dada su incapacidad para soportar temperaturas de invierno, su distribución queda limitada a las latitudes comprendidas entre los 35°N y los 35°S, que corresponden a

una isoterma de invierno de 10°C. No obstante durante las estaciones cálidas se han encontrado a los 45° de latitud norte.

Los mosquitos adultos no resisten temperaturas extremas, por lo que tanto las próximas a los 6°C como aquellas superiores a los 42°C por cinco minutos, les resultan mortales.

La longevidad de los mosquitos adultos está influenciada no sólo por la temperatura y el tenor de humedad, sino que también por la alimentación. Así es que a 10°C, con 100% de humedad y alimentos viven aproximadamente 30 días, pero a 23°C, 70% de humedad y sin alimentos viven sólo 4 días.(1,34,35,37,38)

Su distribución está limitada también por la altitud y habitualmente no se lo encuentra por encima de los 1.000 metros de altura, aunque se ha reportado su presencia a 2.121 metros en la India y a 2.200 metros en Colombia, en donde la temperatura promedio era de 17°C. Su capacidad de adaptarse a otros ambientes y altitudes también quedó evidenciada en 1988 durante la epidemia en Taxco(Méjico) a 1.700 mts. de altura sobre el nivel del mar.(6,34,38)

Ae.aegypti es un mosquito urbano, domiciliario(vive dentro de las casas o en sus alrededores) y muy antropofílico. Por lo general su hábitat y sus criaderos se encuentran muy cercanos a las viviendas humanas donde encuentran una variada gama de recipientes naturales y artificiales(baldes, frascos, latas, macetas, neumáticos, baterías viejas, , orificios de los árboles, floreros, tanques de agua, etc) en los cuales se acumula agua y pueden realizar sus desoves. De todos ellos a las hembras de *Ae. Aegypti* les resultan más atractivos aquellos de paredes oscuras, boca ancha y en particular si se encuentran a la sombra.

El agua relativamente limpia, clara, incolora y las hojas en descomposición estimulan la ovipostura, no así el agua turbia, con olor y alto contenido orgánico.(2,34,36)

En cuanto a la dispersión de su vuelo hay que señalar que es muy limitada si se la compara con la de otros mosquitos, siendo raro que la hembra adulta se encuentre a más de 100 mts. de las viviendas humanas. Sin embargo existen evidencias de que una hembra grávida puede volar hasta 3 kilómetros para buscar un lugar dónde depositar sus huevos, existiendo inclusive reportes que refieren que en el sudeste de Texas se encontraron huevos en trampas de ovipostura a más de 8 kilómetros de la vivienda humana más cercana.(6,34)

La ovipostura habitualmente la realizan en horas avanzadas de la tarde y en cada una de ellas, que pueden ser dos o más, cada hembra de *Ae.aegypti* deposita aproximadamente 140 huevos.(34,35)

Los huevos de menos de 1 mm de largo se adhieren a las paredes internas de los recipientes a la altura de la interfase aire-agua e inicialmente de color blanco se vuelven negros con el desarrollo del embrión. Para que se desarrollen por completo y pasen a la fase larval necesitan de dos a tres días con mucha humedad, pero si durante ese período los huevos se quedan secos se debilitan y los embriones mueren. Luego de este período y una vez que se completó el desarrollo embrionario, los huevos son capaces de resistir a la desecación y a las temperaturas extremas, con una sobrevivencia de hasta un año. Esta capacidad de resistencia es uno de los mayores obstáculos para la erradicación de *Ae.aegypti*, ya que de esta manera pueden ser trasladados a grandes distancias en recipientes que no contienen líquidos.

Por lo tanto la erradicación de las larvas y de los mosquitos adultos durante muchos meses, no impide la reinfestación a partir de huevos que se mojan y que habían permanecido ocultos en recipientes secos.(34,37,38)

Las larvas que salen comienzan un ciclo de cuatro estados, creciendo en tres mudas desde un largo de 1mm a 6-7mm. La mayor parte del tiempo pasan alimentándose del zoo y del fitoplancton de los recipientes, completando su desarrollo en condiciones favorables de nutrición y temperatura(25-29°C) en 5 a 7 días.

Las larvas no resisten las temperaturas inferiores a los 10°C y tampoco las mayores a los 46°C. Las temperaturas menores a los 13°C impiden su pasaje a la fase pupal.

El secado prematuro o el desbordamiento de los recipientes pueden interferir con el desarrollo de las larvas y provocar la muerte prematura de las larvas inmaduras.

Las larvas son muy sensibles a los cambios de intensidad de la luz y se van hacia el fondo del recipiente con un movimiento serpenteante característico. Respiran por intermedio de un sifón, colgando de la superficie casi perpendicularmente.(6,34,37)

La pupa no se alimenta, sólo respira y completa su desarrollo con temperaturas de 25 a 29°C en 1 a 3 días. Las temperaturas extremas pueden alargar este período.

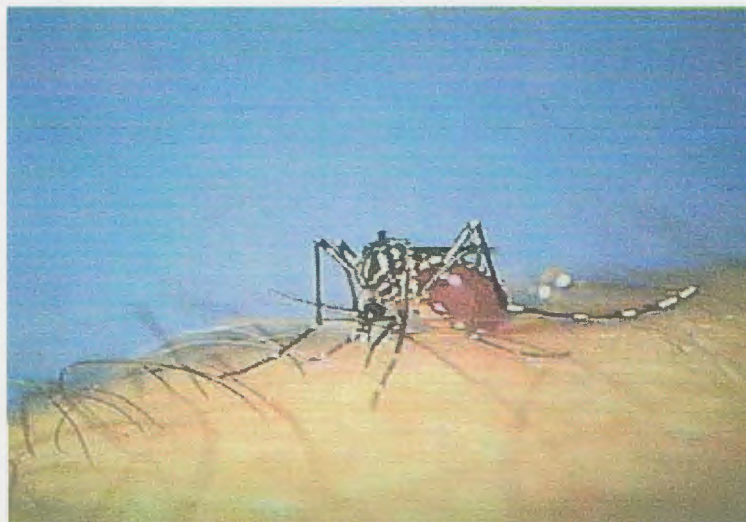
El ciclo completo de huevo a mosquito adulto se completa en condiciones óptimas de alimentación y temperatura en 10 a 15 días.(37)

El mosquito adulto es de color negro y en el dorso del tórax tiene un diseño de color blanco plateado formado por escamas que se dispone simulando una "lira". A nivel de tarsos, tibia y fémures tienen también un anillado blanco característico y si bien las hembras y los machos tienen diseños parecidos, estos últimos son menos robustos.

Ambos liban néctar o líquidos dulces, pero sólo las hembras son hematófagas. Los machos raras veces se posan sobre la piel y nunca intentan picar.

A las 24 - 48 horas de emerger como adultos se aparean y las hembras se alimentan con sangre. Estas dos actividades se dan prácticamente en forma simultánea y si bien los machos no son hematófagos son atraídos por los mismos huéspedes que las hembras, facilitándose así el encuentro entre ambos. Las hembras se alimentan de la mayoría de los vertebrados pero muestran predilección por los humanos. (6,34,37)

Figura V.
Hembra de *Ae. aegypti*.



Aedes aegypti pica durante el día y con frecuencia se alimenta con sangre más de una vez entre cada ovipostura, aumentando así las probabilidades de transmisión del dengue.

A los dos o tres días de alimentarse se produce la ovipostura completándose de esta manera el ciclo.

Tras la ingestión de sangre infectante y luego de un período de incubación extrínseca de 2 a 15 días, la hembra de *Ae. aegypti* puede transmitir el agente cada vez que pique a un nuevo ser humano. (39)

Cuando no están en busca de algún huésped, dispersándose o apareándose, los mosquitos buscan lugares tranquilos y oscuros para reposar. Los sitios preferidos para esto son los dormitorios, los baños, las cocinas, ya sea en las paredes, ropas, toallás o cortinas. (6,34)

-Aedes Albopictus-

En 1926 se demuestra por primera vez en seres humanos voluntarios la capacidad de *Ae.albopictus* para transmitir los virus del dengue.(6)

El llamado "tigre asiático" al igual que *Ae.aegypti* pertenece al subgénero *Stegomyia* y comparte con éste muchas de sus características.(34)

Su original área de dispersión fue el sudeste asiático y aunque en 1946 se identificaron y erradicaron varios ingresos a los EEUU, fue en 1985 que se estableció en este país con el ingreso pasivo de larvas transportadas en neumáticos procedentes de Asia.(6,34)

En 1986 se detectó por primera vez su presencia en Río de Janeiro ingresando desde Asia en cañas de bambú, siendo para 1995 varios los estados de Brasil en los que se notificó su hallazgo.(34,37)

En 1993 en República Dominicana y en 1994 en el norte de México también se detectó su presencia.(40)

Esta especie tolera mejor que *Ae.aegypti* las temperaturas bajas y tiene una amplia variedad de criaderos, tanto en recipientes naturales como artificiales.(34,37)

Se ha observado que en aquellos lugares donde coexisten ambas especies, existe una verdadera competencia por los distintos criaderos, donde *Ae.albopictus* gradualmente logra desplazar a su "competidor".(6,37)

En varios estudios se ha demostrado la relación del *Ae.albopictus* con epidemias de dengue, pero como es frecuente que se superpongan en su distribución, resulta difícil determinar el aporte relativo de cada una de ellas. No obstante durante las epidemias masivas de dengue en las islas Seychelles y en Guandong, China, quedó demostrado que el *Ae.albopictus* fue el vector principal.(6,41)

Aedes albopictus es mucho menos "doméstico" que *Ae.aegypti* y tiene una dispersión de vuelo que fácilmente llega a los 500mts. Deposita sus huevos al aire libre, ya sea próximo a las viviendas humanas o lejos de ellas.(34)

La morfología de las larvas, pupas y de los adultos es bastante similar, diferenciándose por las escamas del octavo segmento abdominal, así como por los diseños de escamas plateadas en cabeza y dorso de tórax.

(Cuadro II)(37,42)

Por último hay que destacar que *Ae.albopictus* es un mosquito hematófago indiscriminado, teniendo mayor predilección por los animales que por el hombre.(34)

Cuadro II. Diferencias Morfológicas.

<i>Aedes aegypti</i>	<i>Aedes albopictus</i>
✓ Diseño plateado en forma de lira sobre fondo negro en el escudo.	✓ Franja media plateada sobre fondo negro en el escudo.
✓ Escamas blanco-plateadas sobre el clipeo.	✓ Clipeo sin escamas, completamente negro.
✓ Superficie anterior del fémur medio con una delgada línea ventromediana de escamas blancas.	✓ Área correspondiente totalmente cubierta por escamas oscuras.
✓ Externos III, IV y V cubiertos con escamas claras.	✓ Escamas claras en los mismos segmentos abdominales, limitadas a las áreas basales.
✓ Espinas del peine del VIII con dientes largos y fuertes en sus márgenes laterales.	✓ Espinas del peine del VIII con la mitad basal de los márgenes laterales aserrados, mitad distal lisa.
✓ Espinas del pecten sifonal, aserradas en su base y siempre mayor ó igual a diez.	✓ Espinas del pecten sifonal no aserrada en su base y generalmente diez ó menos.

-Huésped-

Se reconocen como huéspedes naturales para los cuatro serotipos de virus del dengue a los seres humanos, a algunos primates y a los mosquitos del género *Aedes*.

Los chimpancés y otros monos pueden ser infectados y desarrollar títulos de viremia suficientes como para infectar mosquitos, pero la magnitud y duración de la misma es inferior a la de los seres humanos(43).

Rodhain señala que en África Occidental los monos pueden resultar huéspedes amplificadores del dengue, pero sólo el ciclo hombre-mosquito-hombre es el que desde el punto de vista epidemiológico perpetúa dicha enfermedad.(6)

Cabe destacar que todas las personas son susceptibles a la infección, pero existen algunas diferencias que hacen a algunos más susceptibles y en algunos casos con un curso evolutivo más severo. Así es que las mujeres y los niños por sus propias actividades, al estar mayor tiempo expuestos a mosquitos potencialmente infectantes, son más susceptibles a la infección y a una mayor propensión a que la misma se complique y agrave.(6,34)

Algunos trabajos han demostrado que el dengue hemorrágico(DH) o el síndrome de choque por dengue(SCD) es más común en las personas de raza blanca que en las de raza negra, así como en aquellas con enfermedades crónicas predisponentes como asma, diabetes y anemia drepanocítica.(6,34,35)

También hay que señalar que en un mismo huésped, las infecciones sucesivas por serotipos diferentes, están estrechamente ligadas a las formas evolutivas más graves(DH y SCD).(2,6,34,36,38)

-Factores Determinantes de la Transmisión-

La transmisión del dengue en una determinada comunidad, región o país, está estrechamente ligada a la magnitud e intensidad de las interacciones entre el medio ambiente, el agente, el huésped y el vector.

A estos componentes determinantes de la transmisión del dengue se los puede agrupar en macro y micro factores.

Macrofactores

Distinguimos dentro de este grupo a los factores de riesgo ambientales y los factores sociales.(6,34)

Dentro de los factores ambientales vimos que en las Américas la transmisión principalmente ocurre en las regiones tropicales- subtropicales(latitudes 35°N y 35° S) a una altitud menor a los 2.200 metros, con temperaturas entre 15-40°C y una humedad relativa ambiente de moderada a alta.

Dentro de los factores sociales son de trascendencia, las densidades de población de moderadas a altas, una urbanización no planificada, carencias en el abastecimiento de agua y en la recolección de desechos sólidos, así como las creencias y conocimientos que se tengan sobre el dengue.(2,6,34)

Las casas con puertas y ventanas sin mosquiteros o con los mismos en mal estado favorecen el acceso de los mosquitos a las viviendas, del mismo modo que los tanques u otros recipientes con agua almacenada por más de una semana, se transforman en verdaderos criaderos para su proliferación.(6,34)

En muchas comunidades de América los sistemas de abastecimiento de agua a las viviendas son escasos e intermitentes obligando a la acumulación de agua en tanques. En nuestro país este hecho no es de consideración porque el abastecimiento de agua a las zonas urbanas es a través de tuberías y en aquellos lugares donde hay carencia de este servicio, existen bocas de agua cercanas a las viviendas, no necesitando guardar la misma en tanques.(2)

Los sistemas inadecuados para la recolección y almacenamiento de desechos sólidos(botellas de vidrio o de plástico de lentísima degradación, neumáticos en desuso), así como el abandono de objetos voluminosos(automóviles) facilitan la proliferación de focos. En este sentido los depósitos de neumáticos se vuelven verdaderas áreas de riesgo en las ciudades, sobre todo aquellos que se encuentran al ingreso de las mismas, dónde pueden parar vehículos que pasivamente están transportando el vector.(34)

Cabe destacar que en nuestro país la primera larva hallada en el Departamento de Paysandú en 1999 fue precisamente en un neumático abandonado en la cabecera del Puente Paysandú-Colón.(2)

Otras áreas de riesgo en las ciudades son los cementerios en donde los recipientes utilizados para las flores son excelentes criaderos para los mosquitos(34). Esto fue visto en varios países del continente y en nuestro país se observó claramente en los cementerios de las ciudades de Fray Bentos y Colonia.(2)

La situación socio económica es otro factor que influye en la transmisión del dengue, pero hay que tener presente que tanto en los vecindarios más pobres como en los más ricos, los habitantes tienen posibilidades de interactuar con el vector.

En 1990-1991 durante la epidemia en Riberão Preto se vio que la mayor incidencia de casos se dio en ambos extremos de la sociedad. Esto se explicó porque en las zonas dónde vivían las clases sociales altas, las hembras realizaban la ovipostura en las fuentes y albercas, de por sí muy abundantes en dichas zonas.(2)

Por último las creencias o conocimientos que las familias puedan tener sobre el dengue, especialmente sobre sus formas de prevención, seguramente influyan en el nivel de saneamiento del ambiente domiciliario y peri domiciliario, con una mayor o menor disponibilidad de lugares para la ovipostura.(34)

Microfactores

En este grupo se incluyen los propios del huésped, el agente causal y el vector.

En relación a los factores del huésped como el sexo, edad y ocupación ya referimos de qué manera influyen en la transmisión, recordando que todas las personas son susceptibles a la infección, en especial las mujeres y los niños.

En cuanto al agente un factor propio que influye en la transmisión es el nivel de viremia, ya que las personas con niveles altos, al ser picadas, proporcionan una dosis infecciosa mayor del virus. En sentido contrario, una persona con viremia baja quizás no infecte a ninguno de los mosquitos que ingieren su sangre y por tanto no es efectiva en la cadena de transmisión.(34,38)

Entre los factores de riesgo propios de los vectores figuran la densidad de mosquitos hembras adultas, edad, frecuencia de alimentación, susceptibilidad a la infección y la abundancia de criaderos y huéspedes.(34)

V) PATOGENIA.

Distintas hipótesis han sido propuestas para explicar la patogenia del dengue hemorrágico y del síndrome de choque por dengue.

Una de ellas con Rosen como principal defensor, expresa que la virulencia de una cepa a otra puede variar y que los casos de choque podrían estar vinculados a la infección por cepas más virulentas. Esta hipótesis pone énfasis sólo en los factores relacionados al agente etiológico, dejando de lado los propios del huésped.(6)

No obstante podría explicar los casos de dengue hemorrágico y de choque en el dengue primario.

La hipótesis de Hammon hace referencia a la coexistencia de más de un virus circulante(dengue y otro),de cuya asociación surgirían las formas graves. No ha sido demostrada tal asociación, pero cabe señalar que en las epidemias de Cuba en 1981 y en 1997 de DH y SCD, estuvo circulando en varias provincias un virus influenza simultáneamente al DEN-2.(6)

La hipótesis de Pavri postula que la asociación de la infección por el dengue con una infección parasitaria preexistente con elevados niveles de IgE, es una condición favorecedora para las formas graves de la enfermedad. Esta hipótesis no ha podido ser demostrada hasta el momento.(6)

Actualmente la hipótesis postulada por Halstead y cols. conocida como "teoría secuencial" es la más aceptada. La misma establece que el DH y el SCD se presenta en personas que ya tienen anticuerpos contra un serotipo de virus de dengue, los cuales ante una nueva infección por otro serotipo, formarían inmunocomplejos con el virus infectante. Estos inmunocomplejos (Ac.heterotípicos-virus) se unen por el receptor Fc a los monocitos-macrófagos penetrando al interior de las mismas. (2,6,34,35,36,38).

Una vez dentro de las células diana se produce la multiplicación viral hasta su destrucción por el linfocito T citotóxico. De esta forma se produce la liberación de virus a la sangre y la infección de nuevas células en distintos órganos y tejidos como el bazo, hígado, medula ósea e intestino.

Este fenómeno es el que se conoce como inmuno amplificación o amplificación dependiente de anticuerpos(ADA) y explica el mayor número de células infectadas en el dengue secundario.

Esta hipótesis no explicaría la totalidad de los casos, siendo este tipo de respuesta una "condición necesaria pero no suficiente", según el propio Halstead.(6)

En Cuba a la luz de la epidemia de 1981 ha sido formulada una hipótesis integral en la cual se reconoce la importancia de la cepa viral(Rosen) y la presencia de anticuerpos preexistentes(Halstead).(6)

Últimamente se le ha dado mucha importancia a la secuencia de los virus infectantes, habiéndose demostrado que cuando el segundo virus es de los serotipos DEN-2 y DEN-3 existen más posibilidades de dengue hemorrágico que cuando lo es el DEN-4 o DEN-1.(6)

Para el desarrollo del DH o del SCD aparecen como elementos favorecedores algunos aspectos vinculados al huésped y otros al propio virus. Dentro de los primeros se destacan la presencia de anticuerpos contra otros serotipos, la edad, el sexo, estado nutricional y en algunas series el antecedente personal de patologías crónicas. Todos estos factores al actuar en conjunto tienen mucho más importancia en la producción de estas formas graves que cada uno de ellos por separado.(6,34)

En cuanto a la edad cabe señalar que a los niños menores de un año con infección primaria se les ha reconocido en algunas epidemias como uno de los grupos de riesgo para el desarrollo de las formas graves(DH y SCD). En el mismo sentido las personas de sexo femenino al igual que aquellas con un buen estado nutricional, son más propensas a que la infección se complique y agrave.

En cuanto a las diferencias étnicas, Morier y cols. estudiaron la capacidad de inmunoamplificación del macrófago de personas de raza blanca y de raza negra enfrentándolos a virus DEN-2 y observaron que la multiplicación viral en presencia de anticuerpos fue intensa en las primeras a diferencia de las segundas en las que no se observó inmunoamplificación.(6)

Las personas con antecedentes personales de asma, diabetes mellitus y anemia drepanocítica también tendrían una mayor propensión a evolucionar a las formas graves, desconociéndose el mecanismo íntimo que lleva a dicha propensión.(6,34,38)

En algunos estudios se ha podido ver la asociación de distintos antígenos de histocompatibilidad con la evolución a las formas graves de la enfermedad, no dudándose que en un futuro se demuestre que uno o varios antígenos HLA estén asociados a una mayor susceptibilidad o a la resistencia a estas formas evolutivas.(6)

Dentro de los factores vinculados al propio virus se destacan la virulencia de la cepa circulante y la infección secuencial por distintos virus.

Los estudios sobre replicación viral del DEN-2 en leucocitos de sangre periférica han mostrado una grado de virulencia mayor para aquellas cepas aisladas en pacientes con DH grado II o SCD en comparación a aquellas aisladas de pacientes con fiebre por dengue o DH grado I.(34)

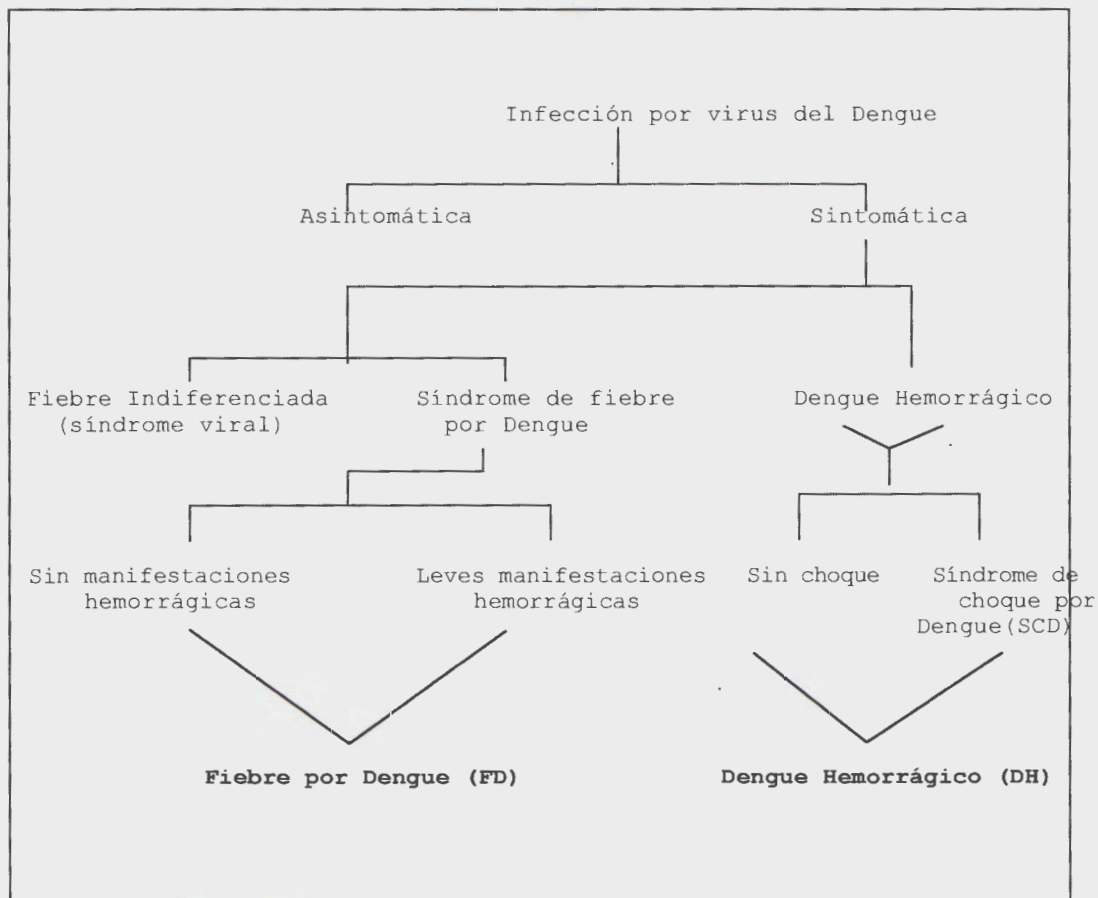
En cuanto a la secuencia de la infección por distintos virus, se ha demostrado en varias epidemias importantes que el DEN-2 es el serotipo de la segunda infección y el DEN-4 lo es en menor medida.

Últimamente se ha notificado también al DEN-1 como agente causal de brotes de dengue hemorrágico.(6)

VI) MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DE LABORATORIO.

La infección por dengue causa una enfermedad con un amplio espectro de manifestaciones clínicas que va desde las formas clínicas asintomáticas a las formas graves con hemorragia, choque y muerte, pasando por la fiebre indiferenciada y la clásica fiebre por dengue. (35,36,38) (Cuadro III)

Cuadro III. Manifestaciones clínicas del Dengue.



-Fiebre Por Dengue-(FD)

Luego de un período de incubación variable de 2 a 7 días aparecen en forma abrupta los distintos síntomas y signos de la FD o dengue clásico.

Las características del cuadro clínico dependen a menudo de la edad del paciente, y así es que los lactantes y preescolares presentan habitualmente una enfermedad febril indiferenciada, los niños en edad escolar y un poco mayores presentan manifestaciones moderadas y los adultos tienen un cuadro clínico más pronunciado con fiebre, mialgias, dolor retrorbitario, vómitos, adenomegalias y exantema cutáneo.(34,38)

La fiebre generalmente es de comienzo abrupto, de hasta 39-40°C y en algunos casos bifásica.(38)

Es frecuente que los pacientes se quejen de cefalea intensa, así como de dolor retrorbitario que se acentúa con los movimientos oculares. Las mialgias generalizadas, los dolores osteoarticulares, la astenia y los síntomas respiratorios(tos, rinitis, faringitis)también se presentan con cierta frecuencia.(6,36)

Las manifestaciones digestivas como nauseas, vómitos y dolor abdominal se asocian a lo anterior, observándose con más frecuencia dolor abdominal generalizado en los niños.(35)

A nivel cutáneo se puede observar un exantema de tipo morbiliforme o escarlatiniforme, que se puede presentar en distintos momentos de la evolución. Su aparición es más frecuente en las infecciones primarias y no es característica de ningún serotipo viral.(44)

La erupción precoz(eritema fugaz)está asociada a la vasodilatación intensa y se presenta en la cara y en la parte superior del cuerpo. Es contemporánea a la fase virémica y febril, con una duración de aproximadamente 48 hs. La erupción tardía se la describe como un eritema difuso de máculas más o menos confluentes, que delimitan zonas de piel sana, o bien como una erupción máculo papulosa. Su reaparición coincide con la de la fiebre, cuando esta es bifásica, o durante la defervescencia febril.(6)

También pueden aparecer al final del período febril manifestaciones hemorrágicas de poca entidad como epistaxis, petequias, gingivorragias y más raramente hematemesis, melenas o hematuria.(6,38)

Todo el cuadro clínico suele durar de tres a siete días y habitualmente es benigno, autolimitado, pudiendo su convalecencia prolongarse por días o semanas, con gran astenia y apatía.

Se han descrito algunos casos aislados de encefalitis con somnolencia, alteración de la memoria reciente, agitación psicomotriz y convulsiones, y otros con parálisis facial periférica hasta una semana después de desaparecida la fiebre(6,45).

También ha sido descrita la transmisión vertical del DEN-2, con evolución a la muerte en algunos de los neonatos.(46)

De la paraclínica a nivel del hemograma se observan cifras de leucocitos que pueden llegar a los 2.000/mm³, con discreta linfocitosis y desviación a la izquierda; el recuento plaquetario puede ser normal u observarse trombocitopenia de hasta 100.000/mm³ y en la serie roja no se observan habitualmente alteraciones.

La prueba del lazo a veces es positiva y la velocidad de eritrosedimentación presenta un leve ascenso.(6,35)

Definición de caso de fiebre por dengue

Los casos de FD deben ser notificados como probables o confirmados.

Probable: Enfermedad febril aguda con dos o más de las manifestaciones siguientes: cefalea, dolor retrorbitario, exantema, artromialgias, manifestaciones hemorragíparas, leucopenia; un título del test de inhibición de la hemoaglutinación igual o superior 1/1.280, test de Elisa con IgG positiva a iguales títulos o IgM positiva en una muestra de la fase tardía (criterio serológico) o bien la presencia simultánea de otros casos confirmados de dengue (criterio epidemiológico).(34,38)

Confirmado: Se define como tal aquel caso confirmado por el laboratorio, ya sea por *aislamiento* del virus a partir de muestras de suero o autopsia, *cuadruplicación* de los títulos de anticuerpos IgG o IgM en muestras pareadas contra uno o más antígenos virales, demostración de *antígeno viral* en tejidos de autopsia, suero o líquido cefalorraquídeo(LCR) por ELISA, inmunofluorescencia o inmunohistoquímica, o bien detección de *genoma viral* en tejidos de autopsia, suero o LCR por la reacción en cadena de la polimerasa(PCR).(34,38)

Notificable: Todos los casos probables o confirmados deben notificarse a las autoridades sanitarias locales y nacionales como casos de dengue.

-DENGUE HEMORRAGICO-(DH/SCD)

La alteración fisiopatológica que determina la gravedad de estas formas clínicas es un aumento en la permeabilidad vascular con extravasación de plasma al espacio intersticial.(34,38)

La división del cuadro clínico en una etapa inicial "febril" y otra "crítica", si bien puede resultar esquemática, contribuye a estar atentos a la aparición de los "signos de alarma" y en consecuencia a actuar precozmente.

En la etapa "febril" los síntomas iniciales son indistinguibles a los de la FD con aumento súbito de la temperatura hasta 40°C, de 2 a 7 días de duración, acompañada de síntomas y signos inespecíficos como anorexia, náuseas, vómitos, cefaleas, dolor retroorbitario, artromialgias, dolor abdominal, exantema y elementos de síndrome hemorrágico de entidad variable.

Con la defervescencia de la fiebre, entre el tercer a quinto día en los niños y entre el sexto o séptimo día en los adultos, puede iniciarse la etapa "crítica".

En este momento la prueba del lazo se vuelve positiva, las manifestaciones hemorrágicas (petequias, equimosis, gingivorragias, epistaxis, hematemesis, melenas) aparecen o empeoran, se instalan los derrames en cavidades serosas (ascitis, hidrotórax), el dolor abdominal se hace más intenso o mantenido y el paciente se vuelve hipotenso, taquicárdico, con piel fría, cianosis, agitación y choque.

Con frecuencia se encuentra hepatomegalia de hasta 3-4 cms por debajo del reborde costal, que no se correlaciona con la gravedad del cuadro clínico, pero es más frecuente en los casos de choque. La presencia de ictericia y esplenomegalia no resultan habituales.(6,34,35,38)

La aparición de los **"signos de alarma"** como dolor abdominal intenso, vómitos frecuentes y abundantes, descenso brusco de la temperatura hasta la hipotermia, astenia marcada, lipotimia, irritabilidad, somnolencia o ambos, anuncian la inminente instalación del choque.

El reconocimiento de los mismos permite actuar precozmente, mejorando notoriamente la evolución y el pronóstico de los pacientes.

Los pacientes como consecuencia del choque, el edema pulmonar y las maniobras a las que son sometidos, se vuelven más propensos a las infecciones bacterianas como neumonías y sepsis. En los casos complicados con sepsis se favorece la extravasación capilar, el edema pulmonar y el choque, agravándose aún más el cuadro clínico.(6)

En cuanto a la evolución, en los casos de DH leves a moderados los síntomas y signos desaparecen cuando retrocede la fiebre, sea de manera espontánea o junto a la reposición hidroelectrolítica. En los casos graves los

pacientes empeoran repentinamente y pueden evolucionar a la muerte en 12-24 hs. (1-10% de los casos) o a la rápida recuperación con tratamiento antishock. (35)

La convalecencia en el DH con o sin shock es corta y habitualmente sin incidentes. Los pacientes que sobreviven se recuperan en 48-72 hs.

A nivel del laboratorio el hallazgo de trombocitopenia y hemoconcentración es constante. A partir de los 3 a 8 días del inicio de la enfermedad se detecta trombocitopenia con valores menores a 100.000/mm³; la elevación del hematocrito en un 20% o más se encuentra siempre con o sin shock y es una prueba del aumento de la permeabilidad vascular y de la extravasación de plasma.

Hay que recordar que el valor del mismo se puede ver alterado por la reposición precoz de líquidos.

El recuento de leucocitos es variable y puede observarse desde leucopenia hasta leucocitosis leve, con linfocitos atípicos.

Existe descenso del fibrinógeno, de los factores VIII, XII y de la antitrombina III. Hay alargamiento del tiempo parcial de tromboplastina y del tiempo de protrombina.

Otros hallazgos de la paraclínica que se pueden ver son derrame pleural uni o bilateral en la radiografía de tórax, presencia de ascitis en la ecografía abdominal, ascenso de las transaminasas hepáticas, hipoproteïnemia, hiponatremia, hipocomplementemia, principalmente de la fracción C3, acidosis metabólica, albuminuria y trastornos en la conducción en el electrocardiograma. (34,35,36)

Clasificación de gravedad del dengue hemorrágico

De acuerdo a la gravedad del cuadro clínico, el DH se clasifica en cuatro grados. (34,38)

Grado I - Fiebre, síntomas generales inespecíficos y prueba del lazo positiva (como única manifestación hemorrágica).

Grado II - Hemorragia espontánea, generalmente cutánea, además de las manifestaciones del grado I.

Grado III - Pulso rápido y débil, presión diferencial menor o igual a 20mmhg, hipotensión arterial, agitación, piel fría y húmeda.

Grado IV - Shock profundo con presión arterial y pulso imperceptibles.

Los grados III y IV constituyen el síndrome de shock por dengue.

La presencia de trombocitopenia con hemoconcentración diferencia el dengue hemorrágico grados I y II de la fiebre por dengue.

Definición de caso de Dengue Hemorrágico

Deben estar presentes **todos** los siguientes criterios:

- a) Fiebre o antecedente reciente de fiebre.
- b) Manifestaciones hemorrágicas, por lo menos una de ellas: prueba del lazo positiva, petequias, equimosis o púrpura, sangrado mucoso, gastrointestinal, en sitio de venopunción u otros.
- c) Trombocitopenia menor o igual a $100.000/\text{mm}^3$.
- d) Manifestaciones por extravasación plasmática, por lo menos uno de ellos: derrame pleural, ascitis, hipoproteïnemia; aumento del hematocrito mayor o igual a 20% para la edad o disminución del 20% o más luego de la reposición hidroelectrolítica.

Estos cuatro criterios junto a la presencia de falla circulatoria (taquicardia, confusión mental, presión diferencial menor o igual a 20 mmhg, hipotensión) definen el síndrome de choque por dengue. (34,38)

VII) DIAGNOSTICO.

El diagnóstico de dengue, en cualquiera de sus variedades, se apoya en tres pilares: epidemiológico, clínico y laboratorio, sea éste por métodos directos o indirectos.

-Criterios epidemiológicos-

El criterio epidemiológico es de fundamental importancia, tanto para los casos aislados como para los brotes epidémicos.

En el primer caso, dada la similitud del cuadro clínico con el de otras entidades nosológicas, tener conocimiento de la situación epidemiológica local, la procedencia del paciente o la realización de viajes en los últimos 7 a 10 días a alguna zona donde el mosquito *Aedes* esté presente, son claves para pensar en el dengue como responsable del cuadro clínico y confirmar su presencia por los análisis de laboratorio.

En el caso de brotes epidémicos, dado que no es practicable la confirmación serológica en todos los pacientes, el diagnóstico de dengue se apoya en la mayoría de los casos en los aspectos clínicos-epidemiológicos.

Para el caso de DH resulta de importancia tener datos sobre la presencia previa de casos aislados o de brotes epidémicos de dengue.

Por todo esto es que hay que estimular al equipo de salud para que desarrolle un "pensamiento epidemiológico" y conozca a través de los datos aportados por dicha vigilancia, cuál es la situación local con respecto a esta enfermedad y de esta forma considerar al dengue como responsable de los diferentes cuadros clínicos.(6)

-Criterios clínicos-

Se hará énfasis sobre aquellos aspectos que nos deben hacer pensar en el dengue y su posible evolución a las formas graves.

En primer término recordar que la gama de manifestaciones clínicas del dengue es muy amplia y va desde las formas asintomáticas a las formas graves de DH con o sin choque, pasando por la fiebre indiferenciada y el dengue clásico.

Es así que el diagnóstico clínico de un caso aislado puede ser muy difícil si no se apoya en los aspectos epidemiológicos y de laboratorio, a pesar de los criterios ya mencionados para considerar a una enfermedad como caso de FD ó DH.

En segundo término hay que recordar que durante la etapa febril no es posible predecir si el paciente desarrollará dengue clásico o si es el comienzo del dengue hemorrágico. Para ello hay que tener presente que durante la defervescencia de la fiebre pueden aparecer síntomas y signos(exacerbación o aparición de elementos de síndrome hemorragíparo, dolor abdominal intenso, derrames en cavidades serosas, prueba del lazo positiva) que anuncian la instalación del DH.

Una vez instalado el DH hay que estar alertas a la aparición de los "signos de alarma"(dolor abdominal intenso o mantenido, vómitos frecuentes y abundantes, descenso brusco de temperatura o hipotermia, astenia marcada, lipotimia, irritabilidad, somnolencia), que anuncian la inminencia del choque, que es más importante y peligroso que las hemorragias en sí mismas.

Algunos investigadores han propuesto relacionar el valor del hematocrito con el de la hemoglobina, cuya relación es en promedio de tres. Cuando esta relación asciende a 3,3 se debe pensar en una posible hemoconcentración y cuando la misma asciende a 3,5 no existen dudas acerca de la misma.(6)

Por último hay que resaltar que si bien los criterios clínico- humorales para considerar a un paciente con DH/SCD pueden estar presentes en otras enfermedades, la secuencia con que se instalan los mismos en la infección por dengue la distinguen de otras.(6)

-Laboratorio-

El aporte del laboratorio en el dengue no sólo está reservado para confirmar la enfermedad sino que también para identificar los serotipos circulantes y determinar los niveles de transmisión de la infección a través de encuestas seroepidemiológicas.

La confirmación por el laboratorio de un caso de dengue se realiza por aislamiento viral, identificación de antígenos virales o de ácidos nucleicos (**métodos directos**) o por la búsqueda de IgM antiviral o la seroconversión del título de IgG (**métodos indirectos**). (35,38)

El éxito de los resultados de las pruebas de laboratorio depende en gran medida de la forma en que se lleve a cabo la recolección de las muestras, la manipulación y el transporte de las mismas.

Las recomendaciones del Laboratorio de Arbovirus del Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kouri" de La Habana, Centro colaborador de la OMS/OPS, son muy claras al respecto y establecen que todos los especímenes deben ser recogidos en frascos estériles y enviarse con los siguientes datos: nombres y apellidos, edad, sexo, raza,

procedencia, fecha y tipo de muestra, resumen de los datos clínicos, epidemiológicos y el diagnóstico presuntivo.(6)

Las muestras de sangre para aislamiento viral deben ser recolectadas dentro de los tres primeros días del inicio de la enfermedad. Se extraen 10ml de sangre en tubo seco y se almacena en refrigerador a 4°C. En el mismo día se debe realizar la separación del suero y hasta no efectivizarse el transporte en congelador, se almacena a temperaturas entre -20 y -70°C.

Para el aislamiento viral a partir de muestras de vísceras(bazo, hígado, ganglios) se deben homogeneizar 20 grs. del tejido en 100 ml de PBS o medio de cultivo con suero de ternero al 10% y antibióticos. Luego se centrifuga a 3.000 rpm durante 30 minutos a 4°C, utilizándose el sobrenadante para el aislamiento.(6)

Para el diagnóstico serológico se deben tomar dos muestras, una durante la fase aguda y otra durante la convalecencia. El suero de la fase aguda debe extraerse dentro de los primeros cinco días de la enfermedad y el de la convalecencia dos a tres semanas más tarde.

Antes de ser centrifugada, la sangre debe quedar a temperatura ambiente por una hora y luego por varias horas en el refrigerador a 4°C. El suero se centrifuga durante 10 minutos y se debe almacenar a - 20°C.

El envío al laboratorio debe realizarse de preferencia a -20°C o en su defecto a - 4°C.

Debe evitarse el congelamiento y descongelamiento repetido de las muestras.(6)

-Métodos directos-

En este grupo distinguimos el cultivo en distintas líneas celulares eucariotas, la inoculación directa a mosquitos y la investigación de antígenos virales o ácidos nucleicos por diferentes técnicas.

Se han utilizado distintas líneas celulares de mamíferos para el cultivo, entre las que se destacan la BSC1,VERO, BHK-21,LLCMK2. No se han mostrado muy sensibles y en todas ellas es posible observar efecto citopático a partir de los 5-14 días de la inoculación.(6,35)

En los últimos años se han desarrollado una serie de líneas celulares de mosquitos que se muestran mucho más sensibles que las anteriores a la infección por el virus.

Dentro de las más utilizadas se encuentran la C636, AP61 y Tra-284, en orden decreciente de sensibilidad.

Las ventajas de estos sistemas celulares son su mayor sensibilidad, un alto índice de aislamiento, la rapidez de crecimiento y su fácil manipulación.

Además hay que destacar que no se produce en ellas efecto citopático.(6,35,38))

Actualmente el método que ha mostrado mayor sensibilidad es la inoculación intra torácica de mosquitos, método de elección para el aislamiento viral, principalmente en los casos de FHD/SCD.

Las ventajas que ofrece este método son una mayor sensibilidad de los mosquitos vivos a la infección en comparación a los cultivos celulares, permitir que la replicación viral se pueda mantener en un rango más amplio de temperatura y fundamentalmente que no se requieren de grandes recursos ni equipos sofisticados.

Entre las especies de mosquitos que pueden ser utilizadas están las del género *Toxorhynchites* y *Aedes*.

Es conveniente siempre complementar la identificación viral con inmunofluorescencia, neutralización u otras técnicas.(6,38)

La investigación de antígenos o ácidos nucleicos virales por inmunofluorescencia, inmunohistoquímica o por la reacción en cadena de la polimerasa(PCR) no se utilizan de rutina.(35)

El PCR tiene una sensibilidad y especificidad altas y los resultados falsos positivos generalmente se han relacionado a una mala manipulación de las muestras.

Con la misma se han podido identificar los virus directamente del suero de pacientes, de cultivos de células de mosquitos infectados, larvas y la infección concurrente de DEN-1 y DEN-3 en algunos pacientes.(47,48,49,50)

También ha sido utilizado para el estudio del genoma viral, permitiendo la clasificación de las cepas virales en genotipos y subgrupos geográficos.(6) (Ver Cuadro IV).

-Métodos Indirectos-

Las técnicas serológicas para la búsqueda de anticuerpos tipo IgG e IgM son un auxiliar imprescindible para el diagnóstico, dado que en la gran mayoría de los casos es muy difícil lograr el mismo por aislamiento viral.

La demostración de seroconversión puede hacerse por inmunofluorescencia indirecta (IFI), fijación del complemento (FC), neutralización (N) e inhibición de la hemoaglutinación (IH).

Cuadro IV. Laboratorio : Métodos de diagnóstico.

Métodos Directos	Métodos Indirectos
✓ <u>Cultivos celulares</u> ▪ de mosquito (sin efecto citopático) ▪ Vero, LLC/MK2 (con efecto citopático) Identificación por IF, Neutralización (N) u otros. ✓ <u>Investigación de antígenos ó ácidos nucleicos</u> ▪ IF, ELISA, Sondas marcadas, PCR.	✓ <u>MAC-ELISA</u> para detectar IgM antiviral. Precoz, no altamente sensible ni específico. ✓ <u>Investigación de seroconversión</u> por IF, FC, N, IHA, ELISA. ✓ <u>Encuestas serológicas poblacionales</u> por ELISA (IgG) ó IHA

Para el diagnóstico de infección aguda debe demostrarse la cuadruplicación en los títulos de anticuerpos en dos muestras separadas por 14-21 días.(38)

Por IFI se ha demostrado elevación significativa en el título de anticuerpos entre los 7 a 14 días del inicio de la enfermedad.

Los anticuerpos tipo IgM específicos se pueden detectar por técnica de ELISA (MAC-ELISA), en la que se emplean inmunoglobulinas anti IgM humanas que captan IgM específicas contra virus de dengue. (100% especificidad)

Los anticuerpos de tipo IgM se desarrollan rápidamente de modo que hacia el quinto día de la enfermedad el 80% tiene anticuerpos detectables, ascendiendo a un 99% para el décimo día. Estos anticuerpos como promedio descienden a niveles no detectables entre los 30 a 60 días del inicio de la enfermedad, pudiendo persistir en algunos casos más de 90 días. Esto indica que no necesariamente la infección por dengue esté vigente, pero sí que ha sido contraída en el período de los últimos 2 a 3 meses. (6)

Para las encuestas seroepidemiológicas se utilizan el ELISA o la IH, que detectan anticuerpos de aparición precoz y persistencia prolongada. (39)

VIII) DIAGNOSTICOS DIFERENCIALES.

El conocimiento de las enfermedades febriles propias de cada lugar y época se vuelve imprescindible para hacer un diagnóstico diferencial racional y lógico del dengue.

Así es que, entre otras, el diagnóstico diferencial puede incluir a la gripe, leptospirosis, fiebre amarilla, malaria, hepatitis infecciosas, fiebre tifoidea, meningococcemia, sepsis por gérmenes gram negativos, PTI, PTT, síndrome pulmonar por Hantavirus y otras fiebres hemorrágicas virales. (Ver Cuadro V).

La influenza o gripe tiene con el dengue muchos elementos en común, pero en la gripe las manifestaciones respiratorias altas siempre están presentes y en el dengue son infrecuentes, además de que las mialgias y los demás síntomas se asocian con mayor frecuencia a manifestaciones digestivas como vómitos y dolor abdominal.

La sepsis por gérmenes gram negativos y la meningococcemia tienen un perfil clínico humoral que puede confundirse con el dengue hemorrágico y el choque por dengue. La secuencia con las que aparecen las distintas manifestaciones, los derrames en cavidades serosas y la intensa hemoconcentración que se observan en la FHD permiten diferenciarla de la meningococcemia fulminante.

Cuadro V. Diagnósticos diferenciales.

Fiebre por Dengue	Dengue Hemorrágico
✓ Influenza	✓ Sepsis
✓ Sarampión	bacteriana
✓ Rubéola	✓ Meningococcemia
✓ Leptospirosis	✓ Leptospirosis
✓ Hepatitis	✓ Hepatitis
virales	virales
✓ Fiebre	✓ Fiebres
tifoidea	hemorrágicas
✓ Otras	virales
Arbovirosis	

En los casos en que la FD se asocia a petequias u otros sangrados cutáneos habrá que diferenciarla de la púrpura trombocitopénica idiopática, de la púrpura trombocitopénica trombótica o de la púrpura de Schonlëim-Henoch.

En algunos pacientes con DH el dolor abdominal es tan intenso que obliga a pensar en otras causas de dolor agudo de abdomen como apendicitis aguda, adenitis mesentérica o colecistitis aguda.

Por último, siempre hay que tener presente para el diagnóstico diferencial a las enfermedades febriles y con exantema como el sarampión, la rubéola y la escarlatina, recordando que en la FD el exantema aparece entre los dos a cuatro primeros días de la fiebre, es de corta duración y tiene una distribución centrífuga que la diferencia de la rubéola y el sarampión. (6)

IX) TRATAMIENTO Y PRONOSTICO.

A continuación se detallará respecto al tratamiento de la Fiebre por Dengue y al del síndrome de choque por dengue.

-Fiebre por Dengue-

Los pacientes que durante las primeras 48 hs así como en los sucesivos días se presentan con el estado general conservado, sin manifestaciones hemorrágicas, dolor abdominal y/o elementos de insuficiencia respiratoria, tienen indicado tratamiento ambulatorio, advirtiéndoles a los mismos o a sus familiares que ante la aparición de algunos de estos síntomas o signos, deben consultar de inmediato al servicio de emergencia del hospital más cercano.

En el domicilio el tratamiento estará dirigido a descender la temperatura con medidas físicas y antitérmicos como el paracetamol, estando **prohibido** el uso de **ácido acetil salicílico** ya que puede producir sangrados, acidosis o precipitar la aparición de Síndrome de Reye.

A esto hay que agregar la administración de líquidos por vía oral, incluyendo el uso de sales de rehidratación oral, poniendo especial énfasis durante la defervescencia de la fiebre.(6,38)

Durante este período se debe solicitar hemograma de control para valorar la fórmula leucocitaria, las plaquetas y el hematocrito para ver si hay o no hemoconcentración.

En caso de vómitos reiterados o ante la sospecha de hemoconcentración es conveniente el ingreso hospitalario para un mejor seguimiento.(Ver Cuadro VI).

En tal situación es necesario el seguimiento clínico en forma cuidadosa detallando en la historia clínica todos los datos(temperatura, presión arterial, estado de conciencia, dolor abdominal, vómitos, etc), ya que puede haber un empeoramiento en forma brusca, aún cuando inicialmente se presenten con un cuadro leve.

Cuando los vómitos son reiterados se realiza hidratación por vía parenteral con suero glucofisiológico (SGF) al 5%.

En caso de dolor abdominal se indica bolsa de agua fría, ya que los antiespasmódicos han mostrado poca eficacia.

En caso de constatar la presencia de derrames en cavidades serosas poco abundantes y bien tolerados, no hay que realizar ninguna medida terapéutica (punción,

diuréticos) ya que los mismos se reabsorben rápida y espontáneamente.

-Síndrome de choque por dengue-

El síndrome de choque por dengue es la complicación más grave y como tal requiere para su tratamiento de un diagnóstico precoz atendiendo a los signos de alarma, así como de una rápida y mantenida reposición del volumen circulatorio.

Los signos de alarma señalan el momento en que se debe comenzar el tratamiento parenteral con soluciones cristaloides, aunque la hemoconcentración sea discreta y la presión arterial o el pulso no estén alterados.

Se debe iniciar la reposición con las cantidades necesarias de líquidos, no sólo para recuperar el equilibrio hemodinámico sino también para evitar daño renal y hacer profilaxis de la coagulación intra vascular diseminada (CID).

Se puede utilizar SGF al 5% o lactato de Ringer a razón de 400 ml por m² de superficie corporal durante la primera hora, seguidos de 2.000 ml por m²/día.

Si con esta reposición el choque persiste o reaparece se puede repetir la misma cantidad de soluciones cristaloides o se puede utilizar alguna solución coloidal, plasma, albúmina humana o solución de dextrano al 10%. En estos casos la dosis es de 10-20 ml/kg en una hora, debiéndose tener presente que la administración exagerada de las mismas puede contribuir al aumento de la fuga de líquidos al espacio extravascular, al aumento de los derrames en cavidades serosas y en consecuencia a la irreversibilidad del choque.

A pesar de esta reposición el choque puede persistir ante lo cual debe sospecharse una hemorragia interna. En tal situación está indicado la transfusión de sangre entera, no sobrepasando la concentración normal de glóbulos rojos. (34)

En estos casos de choque prolongado o recurrente se tendrá como objetivo mantener una diuresis mínima de 30 ml/m²/hora, recordando que el choque es autolimitado y que casi en el 90% de los casos su duración es inferior a las 24 hs.

La administración intravenosa de líquidos se ha de interrumpir cuando el hematocrito esté en un nivel estable próximo al 40%, no habiendo en general necesidad de administrar los mismos más allá de las 48hs de finalizado el choque. (6,38)

El tratamiento de reposición hidroelectrolítica debe acompañarse de oxigenoterapia, además del tratamiento específico de otras complicaciones.

En algunos casos pueden presentar choque con frecuencia cardiaca normal o baja además de hepatomegalia congestiva y reflujo hepato yugular, debiéndose sospechar la presencia de miocarditis o miocardiopatía.

En tal situación y una vez recuperada la volemia se indicará la utilización de inotrópicos (dobutamina, dopamina, etc).

Si aparece distress respiratorio se intubará al paciente, se le apoyará con ventilación mecánica asistida y con tratamiento farmacológico.

De aparecer elementos de encefalopatía se realizará según el caso, tratamiento para el edema cerebral y las convulsiones.

Para evaluar los resultados del tratamiento antishock deberá realizarse una vigilancia clínica continua con controles periódicos cada 15-30 minutos.

Durante ese tiempo se controlará el estado de conciencia, la temperatura, la presión arterial, el pulso, la frecuencia respiratoria y la diuresis, anotando detalladamente en la historia clínica todos los hallazgos así como la medicación recibida.

Se realizaran hemogramas completos de control cada dos horas durante las primeras seis horas y luego cada cuatro horas hasta la estabilización del paciente. (6,38)

Para finalizar en el shock por dengue se desaconseja el uso de heparina y de corticoides.

Cuadro VI. Criterios de ingreso.

- a) Vómitos reiterados.
- b) Manifestaciones hemorrágicas, sin importar recuento plaquetario.
- c) Hemoconcentración.
- d) Dolor abdominal intenso.
- e) Dolor torácico, disnea, cianosis ó cualquier signo de insuficiencia ventilo respiratoria.
- f) Sudoración profusa, lipotimia, frialdad periférica, hipotensión arterial.

Cuadro VII. Criterios de egreso.

Se deben cumplir **todos** los siguientes criterios:

- a) Apirexia durante 24-48 hs.
- b) Mejoría clínica.
- c) Transcurso de 72 hs. después de la recuperación del choque.
- d) Recuento de plaquetas mayor a 50.000/mm³.
- e) Hematocrito estable.
- f) Ausencia de sintomatología respiratoria secundaria a derrame pleural o ascitis.

-Fármacos Antivirales -

No se dispone hasta el momento de fármacos antivirales de probada efectividad contra el dengue.

Si bien "in vitro" con la ribavirina los cuatro serotipos se han mostrado sensibles, su empleo en el mono rhesus en forma profiláctica con el DEN 1 no ha mostrado ningún efecto en la duración ni en la intensidad de la viremia.(51)

Durante la epidemia de Cuba en 1981 fue utilizado interferón, no observándose mejoría atribuible al mismo en los pacientes más graves, pero cuando fue utilizado en niños en etapa febril, sí se apreció una diferencia importante en la ausencia de complicaciones y en la evolución final.

-PRONOSTICO-

El pronóstico está vinculado a la forma evolutiva que presente la enfermedad, a la rapidez con la que se realice el diagnóstico y se inicien los distintos tratamientos.

La OMS considera que con medidas de diagnóstico rápido y tratamiento específico, la mortalidad en los casos de FHD puede ser menor al 1%, pudiendo ascender en caso contrario a un 25%.(3)

X) PREVENCIÓN Y CONTROL.

Como referimos anteriormente para la transmisión del dengue se necesita de un reservorio, de un vector y del huésped susceptible.

Las posibilidades de prevención y control del dengue van a estar relacionadas a las acciones que sobre estos tres pilares se puedan llevar a cabo.

Acciones de prevención relacionadas con el reservorio.

El ser humano infectado durante la fase de viremia, período que se extiende desde las 24 hs. previas al inicio de la fiebre y durante la duración de la misma, es el único reservorio de esta enfermedad.

Las medidas dirigidas al reservorio no son muchas, no obstante se deben intentar algunas, como por ejemplo el aislamiento de los enfermos en lugares donde las ventanas y puertas estén cubiertas por mosquiteros, debiéndose tener presente que el carácter masivo y la brusca instalación de las epidemias limitan en muchas ocasiones la instalación de dicha medida.(6)

Junto al aislamiento se deben priorizar simultáneamente las medidas de control del vector.

Acciones de prevención relacionadas al huésped susceptible.

Desde hace varias décadas distintos grupos de investigadores con el apoyo de la OMS/OPS, están en la búsqueda de una o más vacunas que puedan prevenir la enfermedad, pero aún no se ha encontrado una vacuna debidamente evaluada y aprobada.(6,52)

Una vacuna contra el dengue debe ser segura, tetravalente, tener al menos un 85% de efectividad, producir inmunidad duradera, provocar pocos efectos secundarios y además ser de bajo costo.

Las líneas de trabajo han estado dirigidas hacia la elaboración de vacunas de virus vivos atenuados, vacunas recombinantes y en la génesis de virus quiméricos.

Las **vacunas de virus vivos atenuados**, se obtuvieron a través de pases seriados en cultivos celulares, habiéndose iniciado los primeros ensayos en Tailandia y luego en Estados Unidos.

Los primeros ensayos con vacunas de DEN-1 y DEN-4, así como DEN-2 y DEN-4 atenuados, luego de pasajes sucesivos en

cultivos de células de riñón de perro, han obtenido respuestas de Ac. neutralizantes entre un 90-100% en Tailandia y un 63% en Estados Unidos, sin reacciones adversas importantes.

Existen otros tipos de vacunas con virus vivos atenuados mono, bi, tri y tetra valentes, con seroconversión de hasta un 90% e inmunogenicidad duradera hasta 5 años. La falta de modelos animales para su experimentación ha demorado los ensayos.(6)

A partir de la proteína E se elaboraron y ensayaron en ratones **vacunas recombinantes** con resultados satisfactorios. El gen que codifica para esta proteína fue clonado en báculo virus y este antígeno recombinante produjo respuesta de Ac. no neutralizantes que protegieron al ratón cuando fue inoculado con virus DEN-2.

Se elaboró otra vacuna con un fragmento de gen que codifica para la glicoproteína E y un fragmento de la proteína no estructural NS1 de DEN-2 expresados en *E.colli*, con la que se obtuvo una respuesta con Ac. neutralizantes y de Inhibición de la hemaglutinación que protegieron al ratón al ser enfrentado a DEN-2 salvaje.

Se han hecho otros experimentos con secuencias del genoma de DEN-1 que codifican para la proteína de la premembrana(prM), de la envoltura(E) y de las proteínas no estructurales NS-1,NS-2a y NS-2b expresadas en el virus *vaccinia*, obteniéndose dos vacunas recombinantes capaces de inducir Ac.neutralizantes y de Inhibición de la hemoaglutinación.

Las proteínas no estructurales(NS)han sido objeto de especial atención por su capacidad de inducir anticuerpos durante la infección por dengue y en especial la NS3 es la que ha mostrado mayor reacción cruzada de serotipo.(6)

A través de la ingeniería genética se han logrado mutaciones en el genoma de algunos virus capaces de inducir efecto antigénico y de ser aplicadas en forma de vacunas.

Se ha creado un **virus quimérico** a partir de partículas del core del virus de la hepatitis B y epítomos de la proteína E del DEN-2, con producción de Ac. capaces de neutralizar la infectividad del virus del dengue "in vitro" e "in vivo".

También se crearon virus quiméricos DEN-1/DEN-4 y DEN-2/DEN-4 que expresan proteínas no estructurales de DEN-4 y estructurales de DEN-1 y DEN-2 conservando la antigenicidad de estos serotipos. Los monos infectados con estos virus desarrollaron Ac. neutralizantes contra los virus salvajes DEN-1 y DEN-2 y demostraron protección al ser enfrentados con estos virus.(6)

Acciones de prevención relacionadas al vector.

En 1923 Brasil inicia la primera campaña de erradicación del *Ae. Aegypti* y en 1942 la XI Conferencia Sanitaria Panamericana instó a los países infestados a poner en marcha proyectos de erradicación basados en la estrategia brasilera. (34)

Veinte años más tarde 18 países del continente y varias islas del Caribe habían logrado la erradicación del *Ae. aegypti* al conjugarse una serie de factores que determinaron dicho éxito. Entre ellos se destacaron la disponibilidad de recursos financieros para capacitar personal, para la adquisición de los equipos e insecticidas, la cobertura total de las zonas infestadas y la existencia de programas centralizados, de estructura vertical, muy organizados y con líneas de mando tipo militar. (34)

En el correr del tiempo estos programas de erradicación han fallado porque no todos los países del continente resolvieron erradicar al *Ae. Aegypti*, convirtiéndose en fuentes de reinfestación para los países libres del vector, así como por la pérdida de importancia política para el mantenimiento de estos programas y los de vigilancia contra la reinfestación.

Poner en marcha otra campaña de erradicación continental no ha sido hasta ahora posible porque el problema del *Aedes* adquirió una magnitud mucho mayor, tanto por la crisis económica de América Latina y el Caribe como por el aumento poblacional en zonas no urbanizadas. A esto se le sumó la poca prioridad que muchos gobiernos le han dado a esta enfermedad, la aparición de resistencia al DDT y a algunos compuestos órgano fosforados, así como la menor receptividad que tiene la población a los programas verticales.

Así fue que en 1985 en la XXXI Reunión del Consejo Directivo de la OPS se decidió que algunos países dirigieran sus esfuerzos a los programas de control y no de erradicación del *Ae. Aegypti*. (34)

Las estrategias de erradicación y control del son dos estrategias con metodología y objetivos muy diferentes.

La estrategia de **erradicación** implica la cobertura universal de todos los criaderos del mosquito en todas las viviendas de todas las localidades infestadas del país y tiene como objetivos la erradicación total del vector y la vigilancia permanente contra la reinfestación. Los costos iniciales de esta estrategia son elevados, pero una vez lograda la eliminación del mosquito, los costos de vigilancia contra la reinfestación son más bajos.

Esta estrategia a pesar de todas las dificultades existentes sigue siendo el gran objetivo y se insiste en que solamente aspirando a la misma es posible obtener la mayor disminución del vector y de la enfermedad. (6,34)

La estrategia de **control** tiene como objetivo identificar a las áreas de mayor riesgo para reducir, no para erradicar, la población de vectores. Los costos de esta estrategia son menores a los de la fase de ataque de la estrategia de erradicación, pero mayores que los de la fase de mantenimiento (vigilancia contra la reinfestación) y luego de algunos años de aplicación, los mismos pueden superar a los de la erradicación. (6,34)

Una estrategia intermedia entre ambas sería la eliminación del vector en áreas limitadas de alto riesgo con la expansión progresiva de éstas y vigilando permanentemente contra la reinfestación. Esta estrategia sería aplicable cuando no se disponen suficientes recursos para la cobertura universal. (6)

Diferentes medidas pueden ser llevadas adelante para la erradicación o control del vector, como ser: saneamiento ambiental, control químico del vector, control biológico, participación comunitaria y control integrado.

Saneamiento Ambiental

Las distintas actividades realizadas por el hombre (deforestaciones, construcción de carreteras, etc), así como el desplazamiento desde zonas rurales hacia la ciudad, han creado nuevas oportunidades para la diseminación de las enfermedades transmitidas por artrópodos.

Los asentamientos poblacionales inadecuados y la urbanización no planificada, alteran el hábitat de los vectores, disminuyen el número de sus enemigos naturales y favorecen la proliferación de los mosquitos junto con una mayor interacción entre personas susceptibles e infectadas por dengue. (6,38)

El saneamiento ambiental es considerado una de las estrategias reemergentes más importante para el control del dengue y es definido por la OMS como "el planeamiento, organización, ejecución y monitoreo de actividades para la modificación o manipulación de los factores del medio o su interacción con los seres humanos, con miras a la prevención o minimización de la propagación del vector y la reducción del contacto hombre-vector-organismo patógeno". (6)

Lo que se intenta con el saneamiento ambiental es obtener transformaciones duraderas(modificación) del hábitat de los vectores, como las que se logran con la implantación de servicios de agua potable, o cambios temporales(manipulación) a través del tratamiento de los recipientes útiles, el almacenamiento adecuado, reciclaje o eliminación de los desechos sólidos, el tratamiento de los neumáticos inservibles y la eliminación de los criaderos naturales o artificiales.

El suministro de agua potable a las casas es una de las medidas claves para el control del vector, pero es necesario que el mismo sea regular y suficiente de manera tal de evitar el almacenamiento de agua en tanques u otros tipos de recipientes que favorezcan el crecimiento del vector. En caso de que se continúen utilizando en las viviendas dichos tanques, es imprescindible que los mismos sean cubiertos con mallas o tapas ajustadas.

Las pilas de neumáticos desechados son un grave peligro para la salud(vectores) y para la seguridad(incendios)de las ciudades, además de poder transportar vectores de un país a otro, como se cree que ocurrió oportunamente con el ingreso de *Ae. albopictus* en los Estados Unidos.(34)

Los neumáticos pueden ser tratados con insecticidas, sal o jabón para controlar a los mosquitos inmaduros o bien darles diferentes usos. Así es que entre otras cosas, pueden rellenarse con tierra para sembrar plantas, reciclarse para usarse en las industrias del calzado y la automotriz y para pavimentar carreteras.

Su eliminación puede hacerse quemándolos en un terreno baldío o en plantas de transformación de desechos.

En el caso de los baldes u otros recipientes vacíos que se guardan al aire libre, se deben colocar en forma invertida. A las macetas se les deben hacer agujeros de drenaje para que no acumulen agua y a los floreros hay que rellenarlos con arena húmeda y no con agua.

Las canaletas de los techos así como las piletas para el lavado de ropas que están en los patios de las viviendas, deben mantenerse libres de agua y hojas.(6,34)

La vegetación próxima a las viviendas que provoque sombra y además sirva para acumular agua, debe cortarse o ser retirada y a los agujeros de los árboles se les debe rellenar con hormigón o arena.

Para finalizar hay que resaltar que forma parte también del saneamiento ambiental lo vinculado al diseño de las casas, debiéndose construir techos sin aleros abiertos y prever el uso de telas metálicas en las aberturas de las mismas.

Control Químico.

Desde comienzos del siglo pasado y en el correr de los sucesivos decenios se han venido utilizando diversos productos químicos para el control de *Ae. Aegypti*.

En Cuba y Panamá a principios del siglo pasado en su primera campaña contra la fiebre amarilla, junto a los programas de limpieza se aplicó petróleo en los criaderos y piretrina en polvo en las casas.

En la década del 40 comenzó a usarse el DDT y 20 años más tarde cuando se reportó resistencia al mismo, se fueron introduciendo sucesivamente los compuestos órgano fosforados como el fentiión, el malatiión, el fenitotriión y el temefós. (34)

Resulta frecuente hoy día asociar la erradicación o control del *Ae.aegypti* a las campañas y programas de aplicación de insecticidas, pero el control del dengue es mucho más que la sola utilización de los mismos e incluye la asociación de otras medidas como la modificación de factores sociales y culturales que favorecen su transmisión.

El uso de insecticidas no debe promoverse en forma indiscriminada, debiéndolos dejar reservados para algunas circunstancias bien precisas. (6,34)

Durante los períodos de poca o ninguna actividad de la enfermedad, junto a las medidas de saneamiento ambiental y a la participación comunitaria, se puede asociar el uso de larvicidas en aquellos recipientes que no pueden ser eliminados, cubiertos, rellenos o tratados de otra manera.

Cuando se declara una situación de emergencia por la presencia de un brote de dengue o la aparición inminente del mismo, está indicado el empleo de insecticidas adulticidas, con el objetivo de destruir rápida y masivamente la población adulta de mosquitos. Esta es la única circunstancia en que deben usarse los generadores de aerosoles montados en vehículos o en aviones.

Para la aplicación de los insecticidas se distinguen distintas metodologías como ser, el tratamiento o control focal de los criaderos, el tratamiento perifocal y la aplicación aérea.

El **tratamiento o control focal** consiste en la aplicación de larvicidas a los recipientes de uso doméstico que no pueden ser tratados de otra manera. Los insecticidas que pueden ser utilizados son:

- Temefós en gránulos de arena al 1%, que se aplica a los recipientes mediante una cuchara de plástico calibrada

para dar una dosis de 1ppm, siendo eficaz durante 8 a 12 semanas.

- Bacillus thuringiensis var. israelensis H 14. (BTI)
- Metopropeno que es un regulador del crecimiento de insectos y se utiliza en forma de bloques pequeños.

Cabe destacar que todos estos larvicidas tienen una toxicidad muy baja y el agua potable tratada con ellos es inocua para el consumo humano. (34)

El **tratamiento perifocal** consiste en la aplicación de polvo humectable o preparaciones de concentrado emulsionable a todos los recipientes preferidos por *Ae. Aegypti*, rociando sus paredes internas y externas de manera que queden completamente cubiertos por residuos del insecticida, además de fumigar cualquier pared dentro de un radio de 60 cms. del recipiente. De esta forma se logra destruir las infecciones larvales existentes y las subsiguientes, así como a los mosquitos adultos que frecuentan esos lugares. (6,34)

Los insecticidas que se utilizan son malatión, fentión, fenitrotión y algunos piretroides.

La **aplicación aérea** consiste en la aplicación de pequeñas gotitas de insecticidas en el aire con el objetivo de matar a los mosquitos adultos.

Las dos formas de aplicación generalmente empleadas son las nebulizaciones térmicas y los aerosoles y nieblas frías para la administración a volumen ultra bajo. (38)

Las *nebulizaciones térmicas* se producen con un equipo especial en el cual el insecticida mezclado con un aceite con un punto de combustión elevado, es vaporizado al inyectarse en una corriente de gas caliente a gran velocidad. De esta forma cuando el aceite que transporta el insecticida es descargado en la atmósfera, se condensa en forma de niebla caliente.

Los insecticidas que habitualmente se usan son los órgano fosforados (malatión, fenitrotión, fentión) y ciertos piretroides mezclados con gasoil.

Cuando la cantidad de insecticida líquido utilizado es menor a 4,6 litros / hectárea se considera como una aplicación a volumen ultra bajo (VUB). Los insecticidas más utilizados son los piretroides (permetrina, deltametrina, cipermetrina, resmetrina) y los órgano fosforados (malatión, fenitrotión), con un tiempo de acción que no supera los 5 a 10 días. (34,38)

La aplicación de aerosoles y nieblas frías para la administración a VUB puede hacerse con máquinas portátiles, generadores montados en vehículos o a través de avionetas fumigadoras.

Cuando el área a tratar no es muy extensa pueden usarse las máquinas portátiles tipo mochilas, con las cuales un solo operario puede cubrir un promedio de 80 casas por día. Las aplicaciones deben realizarse habitación

por habitación, lanzando un chorro de tres segundos hacia la parte más alta de las mismas, además de fumigar todos los patios de la vivienda.

Los generadores de aerosol montados en vehículos se pueden emplear en zonas urbanas y suburbanas, cuando existe un sistema de calles aptas para el tránsito de automóviles.

Con este método se pueden cubrir entre 1.500 a 2.000 casas por día, siendo de suma importancia que la población colabore abriendo sus puertas y ventanas en el momento de aplicarse los diferentes insecticidas. (34,38)

Es importante para la aplicación que la velocidad del vehículo y el viento no superen los 16 kms/hora y que la temperatura del aire sea inferior a los 28°C, siendo el mejor momento en la mañana temprano o al atardecer.

En situaciones de emergencia y cuando es necesario tratar extensas zonas y en breve tiempo, es cuando se realiza el rociamiento espacial con avionetas.

Los insecticidas que se pueden emplear a VUB son el malatión, el fenitrotión, naled, pirimifós-metilo, cipermetrina, resmetrina, lambda-cihalotrina y deltametrina. Salvo que existan indicios de resistencia o que se puedan conseguir más fácilmente otros insecticidas, se recomienda usar VUB de malatión a razón de 220 a 440 ml/ha.

Las avionetas deben volar a una altura entre 30 y 60 mts, su velocidad debe oscilar entre los 160 y 260 kms/h, la temperatura debe ser inferior a 27°C y la velocidad del viento no debe pasar los 16 km/h. (34)

Es importante que durante la aplicación de los distintos insecticidas y como parte de la vigilancia entomológica, se busque la aparición de resistencias.

Control Biológico.

El control biológico consiste en la utilización de organismos vivos que eliminan o parasitan al *Ae. Aegypti* o al *Ae. Albopictus*. Su aplicación es aún de tipo experimental o se limita para operaciones de pequeña escala complementando otro tipo de medidas. (6)

La utilización de organismos vivos presenta una serie de ventajas como por ejemplo la no contaminación del medio ambiente, la especificidad de su actividad contra el organismo diana y la posibilidad de llegar a algunos sitios que no son tan accesibles para otros métodos.

No obstante este tipo de control presenta una serie de desventajas que están relacionadas al costo de desarrollar y criar los organismos vivos, a la limitación de su uso en medios acuáticos donde la temperatura, el pH y la contaminación orgánica son hostiles para su adaptación y a

que sólo pueden emplearse contra las formas inmaduras de los insectos.(34,38)

Los organismos vivos más utilizados son los peces larvivoros y el insecticida biológico BTI, pero también se emplearon ciertos copépodos ciclopoides o "pulgas de agua" y algunos pequeños quelonios.

En estudios realizados en más de 6.000 recipientes con agua de 2.400 familias chinas, algunas especies de peces larvivoros han reducido hasta un 80% la población larvaria, estimándose que cada pez puede ingerir un promedio de 31,33 larvas de *Ae. aegypti* por cada 0,4 gr. de peso.(34,38)

El BTI es un larvicida que fue descubierto en la década de 1970 cuya eficacia ha sido comprobada en distintos programas de control del dengue. Existen preparaciones comerciales en pequeños bloques que proporcionan una acción duradera y pueden usarse en el agua potable con confianza.(38)

Con relación a los copépodos hay resultados preliminares prometedores de diversas experiencias en Brasil, China, Honduras y Estados Unidos, pero aún no se ha establecido la utilidad práctica de estos agentes en la lucha contra el dengue.(34)

Participación Comunitaria.

El fracaso de los anteriores programas de control del dengue se debió a la imposibilidad de mantener costosas estrategias de tipo vertical, centralizadas y basadas en un solo método.

La actual tendencia es hacia la descentralización, buscando la participación de la comunidad, de los distintos sectores de la salud, de otros organismos gubernamentales y del sector privado para la ejecución y evaluación de las actividades de vigilancia, prevención y control, aplicando de manera integrada los distintos métodos de control vectorial(saneamiento ambiental, control químico, control biológico).(34)

Si el hábitat de los vectores es básicamente intra y peri domiciliario y los mismos dependen de las formas de vida de cada familia, los sistemas de salud por sí solos no son capaces de resolver este problema sin la participación activa de los individuos y de la comunidad en general.

Ello significa que la participación de la población es la contrapartida necesaria a todos los esfuerzos que llevan adelante los gobiernos, pero para conseguirla es necesario vencer la desinformación, la apatía, así como crear una cultura que incluya normas de higiene distintas a las convencionales.

La población debe conocer acerca de las características del vector, su ciclo de vida, sus hábitats, las formas de transmisión, los síntomas y signos de la enfermedad y fundamentalmente de la amenaza que representa el dengue hemorrágico para los adultos y los niños en particular.(6,34)

No obstante hay que tener presente que en ocasiones existen factores socio económicos que hacen difícil cumplir con las normas de higiene y prevención, por lo que a las medidas educativas hay que acompañarlas, entre otras, de soluciones o acciones paliativas como el mejoramiento del abastecimiento de agua, la remoción o el tapado correcto de los recipientes que acumulan agua y la recolección de basuras.

Clásicamente las formas más frecuentes de participación comunitaria están orientadas a la reducción de fuentes y a la búsqueda de criaderos.

La reducción de fuentes se lleva a cabo fundamentalmente a través de las campañas de limpieza, las que requieren, para un mayor éxito, de una planificación adecuada con la valoración del número de focos preexistentes y del apoyo de una masiva publicidad en los medios de comunicación.

Las actividades que durante las campañas de limpieza se pueden ejecutar son por ejemplo, la remoción o destrucción de latas, botellas u otros objetos descartables, el almacenamiento correcto de los objetos no descartables, la limpieza de cunetas y drenajes, el retiro de automóviles abandonados y el relleno con arena o cemento de los orificios de los árboles.(6,34)

En cuanto a la búsqueda de criaderos, puede incentivarse a través del ofrecimiento de algún tipo de recompensa o por el contrario a través de la aplicación de sanciones a los hogares que no cumplan con las leyes sanitarias existentes.

Hay que mencionar que las formas de participación de la comunidad pueden ser de manera individual o a través de las ONG u otras organizaciones de servicio, que previo adiestramiento por personal del Ministerio de Salud, pueden sumar actividades destinadas a la educación en salud poblacional.(6,34)

La cooperación entre los distintos sectores del Ministerio de Salud(departamento de zoonosis, división epidemiología, departamento jurídico, etc) tanto a nivel central como local, se vuelve imprescindible para coordinar las actividades de control y vigilancia del vector. De esta manera distintas divisiones o departamentos pueden aunar esfuerzos y planificar actividades conjuntas tal como sucedió en Panamá con las campañas de cólera y dengue.(34)

El Ministerio de Obras Publicas, las Intendencias Municipales y los Organismos encargados del abastecimiento de agua potable también pueden colaborar, a través del suministro seguro y permanente de agua potable, el tratamiento de los desechos sólidos y el control de las aguas pluviales.

El Ministerio de Turismo puede trabajar en conjunto con la Industria turística y el Ministerio de Salud en la producción y promoción de mensajes educativos destinados a los turistas y a la población general.

El Ministerio encargado del control del Medio Ambiente puede colaborar en la recopilación de datos y en la información de los ecosistemas y habitats existentes en las ciudades y alrededores que supongan peligro de dengue. También puede colaborar en determinar las repercusiones que sobre el medio ambiente puede tener la aplicación de las distintas técnicas de control de *Aedes aegypti*. (34)

Por último resaltar que en las situaciones de emergencia este tipo de participación intersectorial resulta sumamente importante, pues es cuando hay que agrupar y coordinar los escasos recursos humanos y materiales, para evitar la propagación de la enfermedad y la morbilidad consecuente.

Control Integrado.

El control integrado consiste en la combinación mas apropiada de todos los métodos anteriormente detallados, atendiendo a las particularidades de cada población y al riesgo epidemiológico en el que se encuentre.

Lok y Bos definieron al control integrado como "la aplicación de las medidas más eficaces, prácticas y económicas en forma integrada, de manera simultánea o consecutiva". (6)

Desde un punto de vista práctico se trata de combinar el saneamiento ambiental con los cambios en el comportamiento humano producidos a través de la educación sanitaria y la legislación existente, junto con la lucha química contra el vector, el apoyo del gobierno nacional y la participación de la comunidad.

Existen experiencias favorables en este sentido como por ejemplo la de Tanzania en 1972, Singapur en 1978-1980 y la de Cuba en 1981. En este ultimo país se combinó la reducción de fuentes y la modificación de los tanques de agua potable, con la educación sanitaria, el control químico y biológico de los vectores y la aplicación de sanciones, con notorios descensos en la densidad del *Ae. Aegypti*. (38)

El control integrado alcanza su máxima expresión en situaciones de emergencia, debiendo ser sus resultados inmediatos la disminución rápida del vector adulto, la disminución de la peligrosidad del medio ambiente, la eliminación de la población larvaria y la intensificación del trabajo educativo junto a una mayor participación de la población.

XI) VIGILANCIA EPIDEMIOLOGICA.

Para la puesta en marcha de medidas rápidas de prevención y control, el sistema de vigilancia epidemiológica debe reunir algunas características.

El mismo tiene que ser **sencillo** en su estructura y operación, **aceptable** para los usuarios, **representativo** de la población, además de ser **flexible** ante la nueva información, **oportuno** para la recopilación y análisis de los datos y lo suficientemente **sensible** y **específico** como para identificar correctamente a aquellos individuos que están enfermos y excluir a aquellos que no lo están. (34)

La vigilancia del dengue-dengue hemorrágico puede ser pasiva y/o activa y debe considerar a la enfermedad desde una perspectiva tanto clínica-paraclínica como entomológica.

La vigilancia pasiva depende de la notificación de casos, sugiriéndose a los países en peligro de dengue que decreten a la misma de carácter obligatorio.

La notificación debe incluir un breve resumen con los datos generales del paciente, fecha de inicio de los primeros síntomas, datos del laboratorio, así como el antecedente de haber tenido dengue anteriormente o haber viajado en los 10 días previos al comienzo de la enfermedad.

A pesar de la obligatoriedad de la notificación, la vigilancia pasiva es insensible ya que no todos los casos son diagnosticados correctamente durante los períodos de baja transmisión y además muchos pacientes por su escasa sintomatología permanecen en su domicilio y no concurren a la consulta.

Es posible por ello que en el marco de este sistema, cuando los casos de dengue son detectados y notificados, sea demasiado tarde para que las medidas de control reduzcan significativamente la transmisión.

La vigilancia activa consiste en la búsqueda proactiva de infección por dengue, fundamentalmente en aquellas zonas o países en que la misma pueda ser atribuida a otras infecciones como por ejemplo la influenza.

Este tipo de vigilancia, basada en las pruebas de laboratorio, tiene como objetivo brindar información en forma precisa y precoz acerca del inicio, ubicación, serotipo viral circulante y gravedad de la enfermedad, de manera tal de asegurar la detección precoz de casos de dengue y poder prevenir y controlar la propagación de la enfermedad. (34)

Es así que con el establecimiento de centros centinelas, el análisis de las tendencias a través de la notificación de datos, la confirmación de casos por el laboratorio y la identificación de los serotipos circulantes, se obtendrá la información necesaria para poder dirigir las medidas de control con antelación al momento máximo de transmisión.

De acuerdo a la situación epidemiológica de la zona o país se distinguen diferentes niveles de vigilancia.(6,34)

En las zonas **con infestación por Ae. Aegypti y sin notificación de dengue**, la población corre el riesgo de sufrir una grave epidemia de esta enfermedad debiéndose implementar un sistema de vigilancia de "alerta de fiebre", con la búsqueda de casos acumulados de enfermedad febril inespecífica o síndrome viral.

Se solicitará que los centros de salud aporten información semanalmente acerca del número de consultas y del total de casos febriles. En caso de no poder contar con la información de todos los centros, se designaran centros centinelas(por lo menos un 30% del total) de acuerdo a la cantidad de población que se asiste en el mismo, existencia de laboratorio, debiéndose realizar extracción de sangre a todos aquellos pacientes con enfermedad febril, cefaleas u otros síntomas compatibles con dengue.

Es importante en un sistema de "alerta de fiebre" vigilar las tendencias de los índices de enfermedad febril por tratarse de un indicador de actividad de dengue.

En las **zonas endémicas de dengue**, es necesario la detección precoz de epidemias de dengue o dengue hemorrágico así como determinar el o los serotipos virales circulantes. Se pondrá en marcha el sistema de "alerta de fiebre" con el apoyo de los laboratorios serológicos y virológicos, se realizará la notificación de casos y se pondrán en conocimiento del equipo de salud informes periódicos sobre la situación del momento.

En las **zonas con infestación por Ae.aegypti y dengue epidémico**, es necesario documentar la extensión de la epidemia, caracterizar el tipo de virus y aumentar las medidas de control.

Se realizará la notificación de casos además de informar sobre el ausentismo laboral, escolar y la evolución de la epidemia.(34)

Vigilancia Entomológica.

La vigilancia entomológica se utiliza para valorar los cambios en la distribución geográfica del vector y para obtener mediciones relativas de la población de vectores en el correr del tiempo, identificando el problema potencial de cada lugar respecto a los vectores y al peligro de un brote explosivo de dengue. (34,38)

En aquellas zonas donde no se produjo un brote de dengue, la puesta en marcha de este tipo de vigilancia es crucial para detectar precozmente el ingreso del vector y evitar así su diseminación.

Se describen métodos para la detección o vigilancia de la población larvaria y para la población adulta de vectores, cuya selección dependerá de los objetivos de la vigilancia y de los niveles de infestación.

Los procedimientos de muestreo larvario son los que por razones prácticas se utilizan con más frecuencia, empleándose los siguientes índices para el registro de los niveles de infestación. (34,38)

El **índice de viviendas** se refiere al porcentaje de casas infestadas con larvas, pupas o ambas.

$$IV = \frac{\text{Casas infestadas}}{\text{Casas inspeccionadas}} \times 100$$

Se ha establecido que con un índice de viviendas inferior a 5% no se produciría un gran brote epidémico de dengue en una comunidad.

El **índice de recipientes** hace referencia al porcentaje de recipientes con agua infestados por larvas, pupas o ambas.

$$IR = \frac{\text{Recipientes positivos}}{\text{Recipientes inspeccionados}} \times 100$$

El **índice de Bretau** se refiere al número de recipientes positivos por 100 casas inspeccionadas.

$$IB = \frac{\text{Nro de recipientes positivos}}{\text{Casas inspeccionadas}} \times 100$$

Las trampas para larvas o "larvitrapas" consisten en un fragmento de neumático cerrado en sus bordes superiores y abierto en ambos extremos, a las que se les pone agua en su interior. Se colocan a unos 30 cms. de altura en un lugar oscuro, dentro o cerca del domicilio.(34,38)

Cada siete días son revisadas para ver si se encuentran larvas, las que en caso de existir se toman con un gotero y se llevan al laboratorio de entomología para su diagnóstico.

Las trampas para ovipostura u "ovitrampas" constituyen un método sensible y económico, especialmente útil para la detección precoz de nuevas infestaciones en zonas en las que se ha eliminado el mosquito. Por este motivo se usan ampliamente en la vigilancia de los puertos internacionales de entrada, ya que de acuerdo a los códigos sanitarios internacionales se deben mantener libres de criaderos de vectores.

La "ovitrampa" estándar consiste en un recipiente de vidrio, negro, de boca ancha, con agua en su interior y una paleta de cartón o madera colocada verticalmente, la que es examinada semanalmente para detectar la presencia de huevos del vector. El porcentaje de "ovitrampas" positivas proporciona el índice más sencillo de niveles de infestación.

Los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades del Servicio de Salud Pública de los Estados Unidos han diseñado una ovitrampa "mejorada", en la que uno de los recipientes contiene una infusión basado en heno macerado y con olor atrayente y el otro una dilución al 10% de la misma infusión.

Los hallazgos con esta nueva "ovitrampa" han sido ocho veces superiores a los del modelo estándar.(34)

En cuanto a los procedimientos de muestreo para adultos hay que mencionar que pueden brindar información con respecto a las tendencias estacionales de la población de vectores, la dinámica de la transmisión, además de evaluar las intervenciones para el control del mosquito adulto.

Por último es importante destacar dos aspectos de trascendencia de la vigilancia entomológica. El primero de ellos es la necesidad de realizar una valoración inicial y sostenida de la aparición de resistencias a los distintos insecticidas utilizados, teniendo en cuenta que durante una misma epidemia se ha tenido la necesidad de cambiar de un piretroide a otro.

El otro aspecto es que se deberá vigilar atentamente el ingreso de *Aedes Albopictus* en un país o región, para lo cual se inspeccionaran periódicamente puertos, basureros, aeropuertos, cementerios y empresas que reciben neumáticos del exterior para ser recauchutados en el país.(6,34)

XII) BIBLIOGRAFIA

- 1) **Weissenbacher M, Salvatella R, Hortal M.** El desafío de las enfermedades emergentes y reemergentes. Rev Med Uruguay 1998;14:34-38.
- 2) **Basmadján Y, Rosa R, González Murguiondo M, González M, Salvatella R.** Aedes aegypti: un riesgo social y económico para Uruguay. En: Enfermedades Parasitarias en Uruguay, sus fundamentos y consecuencias sociales y económicas. Montevideo, 1999. PAHO/HCP/HCT/156.99:44-50.
- 3) <http://www.who.int/emc-documents/surveillance/docs/whocdscrisr2001.html/dengue/dengue.htm>
- 4) **Conti Díaz I.** Enfermedades emergentes y reemergentes en Uruguay. Rev Med Uruguay 2001;17:180-199.
- 5) **Salvatella Agrello R.** Aedes aegypti (Diptera, Culicidae). Notificación de su presencia en Uruguay. Comunicación breve. Rev Med Uruguay 1997;13:118-121.
- 6) **Martínez Torres E.** En: Dengue y dengue hemorrágico. Universidad Nacional de Quilmes. 1998.(1):15-221.
- 7) **Pons P.** 1960. Tratado de patología y clínica medica, vol IV, 2da. ed., Barcelona, Salvat: 647-650.
- 8) **Cantelar de Francisco N.** 1983. Dengue en el Caribe y las Américas (II parte). Rev. Cub Med trop 35(2):136-153.
- 9) **Bres P.** 1978. Historica review of dengue 1: implications of its introducción in the western hemisphere in 1977. En: Dengue in the Caribbean, 1977. PAHO, Sc. Pub. 375.
- 10) **Mas Lago P.** 1983. Dengue: algunos aspectos epidemiológicos. Rev Cub Med 22 (6): 565-570.
- 11) **Morens Dm.** 1978. Dengue in american children of the Caribbean. J. Pediat 93:1049-1051.
- 12) **Moody C.** 1978. Epidemeologic, clinic and administrative observations on dengue in Jamaica, 1977. En: Dengue in the Caribbean, 1977. PAHO, Sc Pub 375:11-17. .
- 13) **Halstead SB.** 1982. La OMS combate la fiebre hemorrágica Dengue. Crónica de la OMS 36 (2):70-73.

- 14) **Centers for Disease Control** 1981. Dengue in Cuba.MMWR 30:317.
- 15) **Dietz V, Gubler DJ, Rigau JG, Pinheiro F et al.**1990.
Epidemic Dengue 1 in Brazil:evaluation of a clinically based
dengue surveillance system.Am.J Epidemiol.131(4):693-700.
- 16) **Boshell J, Groot H.**1986.Dengue en Colombia.
Biomédica 6 (3-4):101-106.
- 17) **Dietz V, Gubler DJ, Ortiz S, Kuno G, Casta-Velez A et al.**
1996. The 1986 dengue and dengue haemorrhagic fever epidemic
in Puerto Rico: epidemiological and clinical observations.Puerto
Rico Health SciJ 15(3):201-210.
- 18) **Pinheiro FP.**1989. El dengue en las Américas. 1980- 87.
Boletín Epidemiológico, Organización Panamericana de la Salud
10(1):1-8.
- 19) **Center for Disease Control (San Juan).**1988. Dengue in Ecuador.
Dengue Surveillance Summary 52:2.
- 20) **García JF.**1990.Dengue hemorrágico, Venezuela 1989-1990.
Crónica de una epidemia anunciada. Bol Venez. Infectol 1(4):32-33.
- 21) **Nogueira RMR, Miagostovich MP, Lampe E, Souza RW et al.**1993.
Dengue epidemic in the state of Río de Janeiro,Brazil,1990-1.Cocirculation of Dengue 1 and 2 serotypes.
Epidemiol Infect III(1):163-170.
- 22) **Reynes JM, Laurent A, Deubel V, Telliam E, Moreau JP.**1994.The
first epidemic of Dengue Haemorrhagic Fever in French Guiana. Am J
Trop Med Hyg 51(5):545-553.
- 23) **Palacio M, Amador JJ, Acevedo F, De los Reyes J et al.**1995.Dengue type 3 infection. Nicaragua and Panama, Oct 1994. J
Am Med Assoc 273 (11): 840-841.
- 24) **Isolation of Dengue type 3 virus prompts concern and action (News).**1995. Bull Pan Am Health 29(2):184-185.
- 25) **Outbreaks of Dengue in the Amazon basin region and the northwestern coastal plains of Peru.**
Abstracts of the 45th Annual Meeting of the American Society of
Tropical Medicine and Hygiene. Am J Trop Med Hyg 55 Suppl(2):144.
- 26) **PAHO.** 1997. Dengue in Cuba. July 1997.Epidemiol Bull(2):17.
- 27) <http://www.paho.org/english/hcp/hct/vbd/dengue-1997.htm>
- 28) <http://www.paho.org/english/hcp/hct/vbd/dengue-1998.htm>

- 29) <http://www.paho.org/english/hcp/hct/vbd/dengue-1999.htm>
- 30) <http://www.paho.org/english/hcp/hct/vbd/dengue-cases-2000.htm>
- 31) <http://www.paho.org/english/hcp/hct/vbd/dengue-cases-2001.htm>
- 32) <http://www.paho.org/english/hcp/hct/vbd/dengue-cases-2002.htm>
- 33) **Sabin AB.** 1952. Research on dengue during World War II. Am J Trop Med Hyg 1: 30-50.
- 34) **Organización Panamericana de la Salud.** Dengue y dengue hemorrágico en las Américas: su prevención y control. Washington: OPS. 1995 (Publicación Científica N° 548).
- 35) <http://www.infecto.edu.uy/indicetema.html>
- 36) **Salvatella R, Duran E.** Dengue, Aedes Aegypti una nueva plaga entre nosotros. Rev Tendencias en Medicina 2001;19:102-106.
- 37) **Salvatella Agrelo R.** Aedes aegypti, Aedes albopictus (Diptera, Culicidae) y su papel como vectores en las Américas. La situación de Uruguay. Rev Med Uruguay 1996;12:28-36.
- 38) **Dengue haemorrhagic fever.** Diagnosis, treatment, prevention and control. 2nd edition. WHO, Gêneve 1997.
- 39) **Vignoli R, Calvelo E, Chiparelli H, Schelloto F et al.** Infecciones Emergentes: a) Hanta Virus y Dengue, b) Priones y encefalopatías transmisibles. En: Temas de Bacteriología y Virología para C.E.F.A. Librería Médica Editorial, 2000. Tomo I: 97-109.
- 40) **Ibañez Bernal S, Gómez Dantés H.** 1995. Los vectores del dengue en México: una revisión crítica. Salud Pública Mex 37 (Supl): 553-563.
- 41) **Estrada-Franco JG, Craig Jr GB.** 1995. Biología, relaciones con enfermedades y control del Aedes albopictus. Cuaderno técnico N° 42, Organización Panamericana de la Salud, Washington: 33.
- 42) **Superintendencia de Campanhas de Saúde Publica (SUCAM).** Resumo dos principais caracteres morfológicos do A. aegypti e do A. albopictus. Brasília: SUCAM/Ministerio da Saúde, 1989.
- 43) **Scherer WF, et al.** 1978. Experimental infection of chimpanzee with dengue viruses. Am J Trop Med Hyg 27: 590-599.
- 44) **Cobra C, Rigau-Pérez JG, Kuno G, Vorndam V.** 1995. Symptoms of dengue fever in relation to host immunologic response and virus serotype, Puerto Rico, 1990-1991. Am J Epidemiol 142 (11): 1204-1211.

45) **Patey O, Ollivaud L, Breuil J, Lafaix C.** 1993. Unusual neurologic manifestations occurring during dengue fever infection. 1993. *Am Trop Med Hyg* 48(6):793-802.

46) **Chye JK, Lim CT, NgKB, Lim J et al.** 1997. Vertical transmission of dengue. *Clin Infect Dis* 25(6):1374-1377.

47) **Manekarn N, Marita K, Tanaka M, Igrashi A et al.** 1993. Applications of polymerase chain reaction for identification of dengue viruses isolated from patient sera. *Microbiol Immunol* 37(1): 41-47.

48) **Lanciotti RS, Calisher CH, Gubler DJ, Chang GJ, Vorndam AV.** 1992. Rapid detection and typing of dengue viruses from clinical samples by using reverse transcriptase-polymerase chain reaction. *J Clin Microbiol* 30(3): 545-551.

49) **Guzmán MG, Kourí G.** 1996. Advances in dengue diagnosis. *Clin. Diagn. Lab Immunol* 3 (6): 621-627.

50) **Laille M, Deubel V, Flye Saint-Marie F.** 1991. Demonstration of concurrent dengue 1 and dengue 3 infection in six patients by polimerase chain reaction. *J Med Virol* 34: 51-54.

51) **Malinoski FJ, Hasty SE, Ussery MA, Darlymple JM.** 1990. Prophylactic ribavirin treatment of dengue type 1 infection in the rhesus monkey. *Antiviral Res* 13:139-150.

52) <http://www.cdc.gov/ncidod/dvbid/dengue/index.htm>