



Dengue, una epidemia del siglo XXI

Dengue, an epidemic of the XXI century

Antonio Aguiar García¹, Laura Candelaria Almelo Hernández², Madelyn Aguiar García³, Alexanders García Balmaseda⁴

¹Estudiante de tercer año de Medicina. Alumno ayudante de Medicina Intensiva. Facultad de Ciencias Médicas "Dr. Ernesto Che Guevara de la Serna". Pinar del Río. Cuba.
eltoni.123@ucm.pri.sld.cu

²Estudiante de tercer año de Medicina. Alumna ayudante de Medicina Intensiva. Facultad de Ciencias Médicas "Dr. Ernesto Che Guevara de la Serna". Pinar del Río. Cuba.
lauri23@ucm.pri.sld.cu

³Estudiante de segundo año de Medicina. Facultad de Ciencias Médicas "Dr. Ernesto Che Guevara de la Serna". Pinar del Río, Cuba.

⁴Especialista de Primer Grado en Medicina Intensiva y Emergencias. Profesor Instructor. Hospital General Docente "Abel Santamaría Cuadrado". Pinar del Río. Cuba.
gbalmaceda@princesa.pri.sld.cu

RESUMEN

El dengue es una enfermedad transmisible viral del tipo de las arbovirosis causada por inoculación directa del virus a través de los mosquitos *Aedes aegypti* y *Aedes albopictus*, que se ha propagado rápidamente en todas las regiones de América Latina. El objetivo de la investigación fue caracterizar los aspectos clínico-epidemiológicos del dengue como una enfermedad de estos tiempos. No hay tratamiento específico del dengue ni del dengue grave, pero la detección oportuna y el acceso a la asistencia médica adecuada disminuyen las tasas de mortalidad. La prevención y el control del dengue dependen exclusivamente de las medidas eficaces de lucha antivectorial, llegando a la conclusión de que es de vital importancia el uso de múltiples recursos con la finalidad de atenuar las pérdidas de vidas humanas que alcanzan niveles considerables cada año.

DeCS: DENGUE/prevención & control; AEDES; EPIDEMIOLOGÍA

ABSTRACT

Dengue is a virus-transmitted arbovirus type disease; it is caused by the direct inoculation of the virus by the bites of *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus* mosquitoes, it has spread rapidly in all regions of Latin America. The objective of this search was to characterize the clinical and epidemiological features of dengue as a disease of the present times. There is no specific treatment for dengue and severe dengue, but early detection and access to adequate medical care reduce the mortality rates. Prevention and control of dengue rely exclusively on effective measures for the vector control, concluding that it is vitally important to use multiple resources in order to mitigate the mortality rate which is reaching substantial levels each year.

DeCS: Dengue/prevention & control; Aedes; Epidemiology

INTRODUCCIÓN

En la actualidad, el dengue es la enfermedad viral más importante transmitida por los artrópodos,¹ y uno de los mayores retos de la salud pública en la región tropical y subtropical, con 50 a 100 millones de casos anuales de fiebre por dengue y 250 000 a 500 000 casos de fiebre hemorrágica por dengue y síndrome de shock por dengue. De ellos, 25 000 fallecieron. Se estima que el 40 % de la población mundial corre el riesgo de contraer la enfermedad.²

El origen del término *dengue* no está del todo claro. Una teoría expone que deriva de la frase de la lengua swahili: "Kadinga pepo", que describe esa enfermedad como causada por un fantasma. Aunque quizás la palabra swahili "dinga" o "dyenga" homónimo del swahili "Ki denga pepo" (que significa ataque repentino provocado por un "espíritu malo", caracterizado por fiebre y calambre, que posiblemente provenga del castellano "dengue" para "fastidioso o cuidadoso") describa el sufrimiento de un paciente con el típico dolor de huesos del dengue.³

El primer registro potencial de un caso de dengue viene de una enciclopedia médica china de la dinastía Jin de 265 a 420. Esa referencia asocia "agua venenosa" con el vuelo de insectos.³

El primer reporte de caso definitivo data de mil 789, y es atribuido a Benjamin Rush³, quien acuña el término "fiebre rompe huesos", por los síntomas de mialgias y artralgias que se le asocian. De acuerdo con una relación histórica sobre la presencia del dengue en las Américas, incluida en el sitio de la Organización Panamericana de la Salud, esta enfermedad podría haberse manifestado por primera vez en 1635, en Martinica y Guadalupe. Carlos Finlay señala que tanto la enfermedad como su vector son autóctonos de América. Se conoce que este autor informó en 1881, que el *Aedes aegypti* transmitía la fiebre amarilla, y así se abrió el camino para el estudio de otras enfermedades transmitidas por vectores.³

Los movimientos poblacionales durante la Segunda Guerra Mundial, expandieron la enfermedad globalmente, a nivel de pandemia. Las primeras epidemias se produjeron casi

simultáneamente en Asia, África y América del Norte, en 1781. La enfermedad fue identificada y nombrada como tal en 1779.³

Un poco de Historia

El primer brote del que se tiene noticias fue en la isla de Java en 1779, y en Estados Unidos (Filadelfia), al año siguiente. En 1827 ocurrió la primera pandemia de dengue en el Caribe y la costa atlántica de Estados Unidos, y en 1848 la segunda, donde se incluyen las ciudades de La Habana y Nueva Orleans. Ya la tercera pandemia, en 1879, aconteció en el Caribe también, e incluyó a Cuba, Bermudas, Panamá, Puerto Rico, Islas Vírgenes y Venezuela. A principios de los años 2000, el dengue se había convertido en la segunda enfermedad más común de las transmitidas por mosquitos, y que afectan a los seres humanos, después de la malaria.³

En Asia es endémica la fiebre hemorrágica por dengue y el síndrome de shock por dengue. En Alemania, durante el 2013 hubo 870 casos importados de dengue. Las primeras referencias del dengue en Cuba datan de 1782 en Remedios. Posteriormente se reportaron brotes en 1827, 1848, 1849 y 1897. El dengue no comienza a reportarse en Cuba hasta el año 1977 donde se produjo una epidemia de dengue clásico que afectó al 50 % de la población cubana. En 1981 fue introducida por la guerra biológica contra nuestro país el serotipo 2 del virus del dengue, que provocó 24 000 casos de fiebre hemorrágica por dengue y 10 000 casos de síndrome de shock por dengue y 158 defunciones. En enero de 1997 Santiago de Cuba es afectado por una epidemia de dengue donde se notificaron 17 114 casos, de los cuales 205 eran de fiebre hemorrágica por dengue. En el 2000 hubo un brote en La Habana donde se reportaron 138 casos.²

En los meses de junio, julio y agosto de 2014 se reportó un brote de dengue en la provincia Pinar del Río que se solucionó con la participación de toda la población, además en el pasado año 2015 y a inicios del presente 2016 también se reportaron varios casos del virus en todo el país, llegando a poner en riesgo la vida de muchísimas personas, pero gracias al apoyo de los ciudadanos y de la Pesquisa Masiva 2016, protagonizada por estudiantes y profesionales del sector de la salud de toda Cuba se logró erradicar al vector.

La prevención y el control del dengue dependen exclusivamente de las medidas eficaces de lucha antivectorial, por ello se realizó una revisión del tema con el objetivo de caracterizar los aspectos clínico-epidemiológicos del dengue como una enfermedad de estos tiempos.

DESARROLLO

El dengue es un arbovirus que se ha propagado rápidamente en todas las regiones de la Organización Mundial de la Salud en los últimos años. La infección causa síntomas gripales, tras una incubación de tres a seis días a partir de su transmisión por mosquitos de las especies *Aedes aegypti* y, en menor grado, de *Aedes albopictus*, cuya máxima actividad se desarrolla durante el día. Produce los cuadros clínicos de dengue clásico, dengue hemorrágico y síndrome de choque por dengue. Sin tratamiento médico, en algunos casos, puede llevar a la muerte.³⁻⁶

La enfermedad está muy extendida en los trópicos, con variaciones locales en el riesgo que dependen en gran medida de las precipitaciones, la temperatura y la urbanización rápida sin planificar.⁴

La triada ecológica

Se considera para la triada ecológica de una enfermedad el agente infeccioso, el huésped susceptible, así como las condiciones ambientales. En este caso el agente transmisor es el virus del dengue, es de la familia de los flavivirus y de acuerdo con la clasificación de Casal citada por Velandia Romero ML et al,⁷ es un arbovirus.

Está constituido por cápside, membrana y envoltura. El dengue 2 americano no causa cuadros graves de dengue. Sin embargo, el dengue 2 de Asia origina estados graves y está sustituyendo al serotipo nativo en algunas regiones. La diferencia entre el dengue 2 americano y el asiático está en algunas proteínas estructurales y no estructurales y en las regiones 3' y 5' de su ARN.²

La vía de transmisión es a través de la picadura de la hembra del mosquito *Aedes aegypti*. Este vector pone sus huevos en agua limpia. Generalmente su vigilancia se basa en los índices larvales. Sin embargo, éstos han sido ampliamente criticados porque la información que brindan es insuficiente para medir el riesgo de transmisión. La vigilancia pupal se apoya en elementos como la facilidad de distinguir la pupa del *Aedes aegypti* de la del resto de otros mosquitos.⁸ En algunos países del sureste de Asia, el *Aedes albopictus* es otro de los vectores que transmite la enfermedad.²

El *Aedes aegypti* tiene la habilidad de colonizar una importante gama de recipientes naturales generados en muchos casos por la actividad humana. Entre ellos se encuentran neumáticos, vasijas, floreros, tanques, botellas, latas o cualquier recipiente que almacene agua.⁹

En este sentido, la infestación de *Aedes aegypti* en distintas regiones de Cuba tiene algunos factores que la favorecen, como es la frecuencia en el suministro de agua a la población, hecho que obliga a las familias a acumular el preciado líquido en los más variados depósitos, que brindan mayores oportunidades de supervivencia al mosquito.¹⁰

Este mosquito se alimenta de día aunque algunas veces se ha colectado picando de noche y está presente en todas las áreas tropicales.^{11, 12}

Entre los factores ambientales determinantes de proliferación del vector se encuentra la latitud de 35 grados norte a 35 grados sur, la altitud por debajo de 2 200 m, la temperatura de 15 a 40 grados y una humedad relativa de moderada a alta. Dentro de los factores sociales se encuentra la densidad de la población de moderada a alta, viviendas con desagües obstruidos por desechos, agua almacenada por más de siete días, ausencia de abastecimiento individual de agua corriente, la intermitente disponibilidad de agua, el uso de depósitos destapados y mal estado socioeconómico.⁷

Para que la enfermedad prolifere debe haber abundancia de focos del vector, una alta densidad de las hembras adultas, una gran disponibilidad de huésped y una susceptibilidad innata a la infección.⁷

El deterioro de los programas de control del vector, la urbanización no planificada, el crecimiento acelerado de la población, el incremento del tráfico aéreo y la existencia de una infraestructura de salud deficiente en la mayoría de los países ha permitido que prolifere la enfermedad a gran escala.²

El otro elemento de la cadena es el huésped susceptible: el hombre. Para que la enfermedad se desarrolle debe haber factores de riesgo que lo permitan. Según Velandia Romero ML et al,⁷ se ha considerado que el sexo femenino tiene más riesgo de padecer dengue, por ser la mujer la que permanece mayor tiempo en el hogar. Otro de los factores de riesgo reportados por los autores antes mencionados es la piel blanca, sobre todo para el dengue hemorrágico.

En la mayoría de los países de África no se han reportado grandes epidemias de dengue hemorrágico. El nivel escolar bajo predispone a la enfermedad porque es un factor indirecto de estilos de vida inadecuados debido a la falta de conocimiento.⁷

Cadena epidemiológica

En la cadena epidemiológica están el hospedero: hombre enfermo, el vector: hembra del mosquito *Aedes* (*A. aegypti* y *A. albopictus*) y el huésped susceptible: hombre sano. La enfermedad tiene un período de incubación que oscila entre dos y catorce días, con un promedio entre tres y ocho días. Período de transmisibilidad: para transmitir la enfermedad es necesario que el mosquito haya picado a una persona con dengue en los primeros tres a cinco días de la enfermedad, etapa en la que el virus circula en la sangre. La hembra del mosquito *Aedes Aegypti* se infecta de por vida y es transmisor después de un período de siete a diez días, tiempo en que el virus se desarrolla y se multiplica dentro de ella. Los mosquitos hembra pueden transmitir la enfermedad por el resto de su vida, que es un promedio de 65 días. Por cada persona diagnosticada con dengue existen de 15-20 sin diagnosticar.¹³

Fisiopatología

Se conocen cuatro serotipos distintos, pero muy emparentados, del virus: DEN-1, DEN-2, DEN-3 y DEN-4; ⁴ estrechamente relacionados con los serotipos del género Flavivirus, de la familia Flaviviridae.³ Cuando una persona se recupera de la infección adquiere inmunidad de por vida contra el serotipo en particular. Sin embargo, la inmunidad cruzada a los otros serotipos es parcial y temporal. Las infecciones posteriores causadas por otros serotipos aumentan el riesgo de padecer el dengue grave.⁴

Hay diferencias en el origen evolutivo de los cuatro serotipos y cualquiera de ellos pueden producir las formas más graves de la enfermedad, aunque se ha descrito que los serotipos 2 y 3 se asocian a la mayor cantidad de casos graves y fallecidos.^{13, 14}

El genoma viral codifica 3 proteínas estructurales, la cápside (C) que rodea y protege al ácido nucleico, la proteína de membrana (M) y la envoltura (E). La glicoproteína E es la principal en relación con la biología del virus y la inmunidad humoral. Ella media la fusión de membrana, induce la formación de anticuerpos neutralizantes, inhibidores de la hemaglutinación y anticuerpos inmunoamplificadores, además en ella se localiza el receptor viral. La utilización de anticuerpos monoclonales ha permitido identificar tres dominios antigénicos en la proteína E que correlacionan adecuadamente con los tres dominios definidos en su estructura molecular (dominios I, II y III). La proteína prM (precursor de la proteína M) protege a la proteína E del pH ácido del medio, durante la maduración viral que evita su cambio conformacional irreversible.¹³

El genoma viral codifica siete proteínas no estructurales 5'-C-prM-E-NS1-NS2A-NS2B-NS3-NS4A-NS4B-NS5-3', la proteína NS1 participa en la maduración viral, la proteína NS3 tiene función helicasa y proteasa y en la NS5 radica la función polimerasa del virus.¹⁴

La variación genética observada en cada serotipo lo integran en genotipos, el estudio del gen que codifica la proteína E ha sido el más utilizado para la clasificación. Las cepas de Den 2 y de Den 3 de origen asiático se han asociado al desarrollo de epidemias de Fiebre Hemorrágica del Dengue y síndrome de Choque por Dengue (FHD/SCD). Por otra parte, los llamados genotipos americanos de estos dos tipos virales no se han relacionado hasta el momento con la forma severa de la enfermedad.¹³

Se ha demostrado la presencia de determinantes de virulencia localizados en la proteína E y en el extremo 3' no codificante.^{13, 14}

Las cepas que contienen estos cambios tienen mayor capacidad de replicación en monocitos, en cultivos de células endoteliales y en mosquitos *Aedes aegypti*, lo que sugiere una mayor virulencia.¹³

Actualmente se ha demostrado la presencia de varias poblaciones virales en un mismo huésped (quasispecies) y recombinación entre cepas de un mismo serotipo. La diversidad genética de los virus del dengue puede tener implicaciones en la emergencia de estos agentes por la producción de cepas productoras de una mayor viremia, severidad clínica y mayor capacidad de transmisión; también pudiera asociarse a la aparición de virus de antigenicidad alterada o a cambios de tropismo.^{13, 14}

Existen varias teorías para explicar la fisiopatología del dengue:

1-Inmunopotenciación mediada por anticuerpos

Se refiere a que una infección subsecuente en personas preinmunizadas con un serotipo heterólogo, podría, por medio de los anticuerpos preexistentes, exacerbar, en lugar de mitigar la enfermedad. A este fenómeno se le denomina inmunopotenciación mediada por

anticuerpos (ADE, antibody dependent enhancement, por sus siglas en inglés). Cuando una persona presenta la infección por primera vez se producen anticuerpos neutralizantes contra esa infección; también se producen anticuerpos no neutralizantes que reaccionan contra serotipos heterólogos, y esto provoca que otra infección por un serotipo diferente aumente la entrada del virus mediante receptores Fc- γ en los monocitos y macrófagos, por lo que se infestan mayor cantidad de células y aumenta la replicación del virus en las células con liberación de mediadores que incrementan la permeabilidad vascular.^{13, 15}

2-Hipotesis alterna o complementaria

Plantea que la entrada viral a la célula blanco por medio de los receptores Fc- γ inhibe la respuesta inmune antiviral mediante la producción de IL-6 e IL-10, y la inhibición transcripcional de la producción de IL-12, TNF- α e IFN- γ , y como consecuencia se crea un ambiente ideal que fomenta la replicación viral.¹⁵

Durante la infección por dengue hay una respuesta aberrante de linfocitos T, lo que explica el daño tisular con citólisis e inflamación que ocurre en estos pacientes producidas por un elevado número de células T.¹³

Cuando ocurre una segunda infección (por un serotipo heterólogo) durante la fase aguda, se activan clones CD8+ hiperreactivos, que pueden producir una elevada concentración de citoquinas pro y antiinflamatorias, como IFN- γ , TNF- α e IL-13 y niveles bajos de IL-10 con una activación prolongada de células T CD8+ y producción alta en los niveles de TNF- α , IL-6 y otros factores solubles que afectan la permeabilidad vascular.⁵ Las células T pierden su capacidad citolítica ante la presencia del virus, lo cual explica el retraso en la eliminación del mismo.^{5, 14}

Respecto al tropismo del dengue, hay estudios in vitro y en autopsias que sugieren tres sistemas en el rol fundamental en la patogenia del dengue, que son el sistema inmune, el hígado y las células epiteliales.

a) Sistema inmune: la infección por DENV ocurre por la picadura de un mosquito a través de la epidermis y dermis, se infectan las células inmaduras de Langerhans (células dendríticas epidermales) y los queratinocitos.¹⁵

Las células infectadas migran del sitio de la infección hacia los nódulos linfáticos, se reclutan los macrófagos y monocitos que se convierten en células blancas de la infección y el virus se disemina a través del sistema linfático. Como resultado de esta primera viremia, se obtiene una población de células de linaje mononuclear como monocitos, células dendríticas (CD) mieloides y macrófagos de hígado y bazo infectados.^{13, 15}

Cuando ocurre una segunda infección por serotipos heterólogos hay una concentración alta de complejos del nuevo virus con inmunoglobulina G (IgG) y se forman inmunocomplejos que fagocitan las células mononucleares. La mayoría de estas células muere por apoptosis,¹³ mientras que las CD cercanas son estimuladas y producen la mayoría de los mediadores relacionados con los procesos de respuesta inflamatoria del hospedero.^{13, 15}

La cantidad de células infectadas, así como el nivel de viremia, podrían ser determinantes en la relación de citoquinas proinflamatorias y antiinflamatorias, así como del nivel de quimoquinas y otros mediadores.¹³

b) Hígado: durante la infección por dengue se han detectado en el hígado necrosis, esteatosis y cuerpos de Councilman (probablemente células apoptóticas), y aunque el virus del dengue se ha encontrado en el interior de los hepatocitos, no hay inflamación del hígado, por lo que la necrosis y la apoptosis observadas son debidas al virus y no a mediadores inflamatorios. Como manifestación clínica que predominó en los pacientes atendidos estuvo la hepatomegalia, con epigastralgia y discreta elevación de las enzimas hepáticas, lo que se explica por la presencia del virus en la célula hepática.¹⁵

c) Células endoteliales: el tropismo del dengue en las células endoteliales (CE) es controversial; las CE no tienen receptores Fc- γ , por lo que no hay complejos inmunes, y la presencia del virus en estas células solo se podría explicar por pinocitosis.¹⁵ In vitro se ha demostrado la replicación de los cuatro serotipos del virus del dengue en CE; la consecuencia de esta infección suele producir daño funcional más que morfológico. En la infección por el virus dengue se observa una pérdida de continuidad en la localización de la proteína de uniones estrechas llamada ocludina, lo que coincide con el aumento de la permeabilidad de diversas moléculas de tamaños variables.

Asimismo, un modulador significativo de la permeabilidad endotelial es la interacción del citoesqueleto de actina y los componentes de las uniones estrechas. En la infección por dengue se observa una desorganización y una fragmentación de las fibras de actina, con aumento de la permeabilidad vascular. Se presenta apoptosis selectiva de las células endoteliales de la microvasculatura en tejidos pulmonares y abdominales, especialmente en casos fatales,¹³ lo que explicaría el intenso derrame vascular observado en la pleura y en las cavidades peritoneales. También es interesante destacar que la proteína no estructural 1 (NS1) del virus del dengue se une de manera preferencial a células endoteliales de pulmón e hígado.^{13, 15} La unión del NS1 con su anticuerpo específico podría contribuir al derrame selectivo en el pulmón.¹³

Durante la infección por virus del dengue se activa el sistema de complemento -inicialmente durante la fase de caída de la fiebre, que aumenta la permeabilidad vascular-, hay aumento de C3a y de C5a y la activación del complemento produce el complejo C5b-C9, que dispara reacciones celulares y estimula la producción de citoquinas proinflamatorias asociadas al desarrollo de las formas graves del dengue.¹⁵

En Cuba una observación realizada en las epidemias de 1981-1999 dio lugar a una nueva hipótesis relacionada con la aparición de mutantes de escape de la neutralización cuando los virus del dengue se transmiten en una población en la que está presente un elevado número de individuos inmunes al paso del virus; a través de estos individuos se pudiera permitir la selección de algunos virus que escapan a la actividad neutralizante de los anticuerpos heterólogos. Esta nueva progenie viral, cuando es inoculada en una persona inmune a un serotipo, pudiera interactuar más favorablemente con los anticuerpos amplificadores de la infección viral y, consecuentemente, producir la forma grave de la enfermedad.¹⁶

Clasificación y manifestaciones clínicas

Existen varias clasificaciones para el dengue como enfermedad. Una de ellas es la clasificación de la OMS del año 1974. Esta fue realizada por expertos de la OMS en Manila, Filipinas. En esta clasificación el dengue se divide en: ¹⁷

- Fiebre sin manifestaciones específicas.
- Fiebre del dengue: presenta fiebre y dos de los siguientes síntomas: cefalea, artralgia, dolor retrorbital, erupción, mialgia, manifestaciones hemorrágicas, leucopenia, prueba serológica positiva y ocurrencia en lugares de similar localización.
- Fiebre hemorrágica: presenta fiebre, manifestaciones hemorrágicas, trombocitopenia y evidencias de extravasación del plasma.

Sin embargo, en la clasificación se excluyen individuos que han presentado fallo de órganos y que no se clasifican como enfermos de dengue hemorrágico porque no presentan extravasación de plasma (derrames serosos, hemoconcentración, frialdad de la piel, bradicardia, hipotensión, vómitos, dolor abdominal y shock).

En la anterior clasificación se tenía en cuenta el shock por dengue, donde se incluían los pacientes que presentaban alteración de la conciencia con tensión arterial disminuida.^{2, 17}

Otra clasificación del dengue fue desarrollada a finales del 2008 y citada por Wieten RW et al, ¹⁷ en donde se clasifica el dengue de acuerdo a su severidad:

- Dengue sin signos de alarma: vivir en zonas endémicas del dengue y presentar dos de las siguientes manifestaciones clínicas: náuseas y vómitos, erupción, dolores articulares, prueba del torniquete positiva, ningún signo de alarma, serología confirmatoria, y ocurrencia en el mismo lugar y tiempo que otros casos confirmados.
- Dengue con signos de alarma: presenta las mismas condiciones de la forma anterior y dolor a la palpación abdominal, sangramiento de mucosas, extravasación sanguínea, letargia y decaimiento, hepatomegalia mayor de 2 cm, y hematocrito aumentado con rápido decrecimiento del conteo de plaquetas.
- Dengue severo: cualquiera de las siguientes manifestaciones: shock o dificultad respiratoria, sangramiento severo y daño severo de órganos.

Técnicas de detección del virus del dengue

Existen varios métodos para la detección del virus del dengue. Como en esta enfermedad se elevan los niveles de inmunoglobulina G e inmunoglobulina M, se usan métodos que detecten esta elevación. Estos métodos son más accesibles y ampliamente utilizados que los métodos más específicos de detección del virus.¹⁸

Diagnóstico

Para obtener un diagnóstico indiscutible de la infección por dengue se requiere la confirmación del laboratorio, ya sea por el aislamiento del virus o por la detección de anticuerpos específicos.

El aislamiento del virus se debe obtener una muestra de suero tan pronto sea posible (dentro de los tres primeros días después de la fecha del comienzo de los síntomas) que permite determinar el serotipo infectante.

Para el diagnóstico serológico (IGM dengue) se requiere una muestra de suero en la etapa convaleciente obtenida al menos seis días después de la fecha de comienzo del primer síntoma. Estas muestras pueden ser analizadas en el laboratorio para detectar anticuerpos antidengue por la prueba ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay). La positividad de la prueba suele extenderse alrededor de dos meses, por tanto solo expresa que el paciente ha tenido la infección, pero no necesariamente en este momento. La detección de anticuerpos de tipo IgG se indica por orientación del laboratorio cuando la IgM es confirmada como positiva. Recordar que la IGM tomada al sexto día tiene un 98% de positividad, 10% de falsos negativos y 1.7% de falsos positivos.¹³

Desde hace algunos años se le ha dado gran importancia a la proteína no estructural 1 (NS1), la cual es secretada al medio extracelular en la etapa virémica de la infección. Su detección en suero es la vía más rápida para el diagnóstico temprano del dengue. El virus del dengue tiene cinco proteínas no estructurales, enumeradas del uno al cinco, que al parecer participan en la replicación.²

Estrategias de eliminación del mosquito adulto y de sus formas larvales

Dos de las estrategias empleadas para la eliminación del *Aedes Aegypti* son la fumigación y el uso de larvicidas.¹⁹ Ante la pregunta que se realizan algunos autores acerca del gran costo de estas estrategias, se han realizado estudios comparativos entre la no acción y la eliminación del vector.

En Formosa (Argentina) durante el año 2007 se aplicó dicha estrategia y se ahorraron 303 602 dólares con respecto a la no aplicación de ninguna medida. Esto es debido al costo por ausencia laboral que representa una epidemia de dengue y al gasto en recursos hospitalarios que provoca.²

Se afirma que el dengue produce en el mundo gastos de alrededor de 1 800 000 000 de dólares. El esfuerzo en el control permite que el dengue no sea endémico como enfermedad.²⁰

De los venenos empleados contra el dengue, los más efectivos son, dentro de los órganos fosforados, los clopirifos, que eliminan el 100 % de las cepas de *Aedes Aegypti*, seguido por la lamdacialotrina, que elimina un 98 %.²

Se mencionan dos estrategias para eliminar el vector. La primera pretende identificar las manzanas, localidades y áreas con mayor riesgo, lo que dependerá de componentes entomológicos, epidemiológicos, medioambientales, junto al nivel de conocimiento, modo de vida y percepción de riesgo que tenga la población. No se obvia la concentración de esfuerzos en dichos lugares y se trata de reducir el índice de infestación a niveles en los que se puedan evitar casos confirmados, brotes epidémicos y muertes por dengue.

La segunda estrategia implica cubrir de manera universal todos los criaderos posibles y disponibles para la especie en el 100 % de las viviendas, manzanas, localidades, áreas de salud, municipios y provincias. Esto tiene en la actualidad un costo muy elevado, pues factores objetivos como la calidad del personal de la salud asignado a la labor de control antivectorial, y el trabajo operativo que ellos ejecutan, no siempre son los más adecuados para esta operación de combate, lo que junto a una población con una baja incorporación al proceso hacen que esta meta sea totalmente inalcanzable a corto o mediano plazo.²

Hacia la búsqueda de una vacuna contra el dengue

A lo largo de varias décadas se ha tratado de descubrir una vacuna contra el dengue. Sin embargo, existen varios problemas que los investigadores tienen que afrontar: ²

- Replicación insuficiente de estos virus como para producir una vacuna inactivada económica.
- La no existencia de modelo animal que reproduzca los síntomas de la enfermedad.
- Para lograr una vacuna satisfactoria ésta debe ser tetravalente.
- Pueden surgir nuevas variantes que burlen la inmunidad inducida por la vacuna.

Actualmente se plantea que la vacuna ideal contra el virus del dengue debe estar dirigida contra la proteína E de cada uno de los 4 serotipos del dengue.²¹

Actualmente la vacuna candidata tetravalente CYD TDV (en inglés Chimera Yellow Fever Vaccine Dengue Virus-Tetravalent Dengue Vaccine) producida por Sanofi Pasteur y citada por Galán Herrera JF ²¹ es la más avanzada en ensayos clínicos después de haber completado recientemente un ensayo clínico de fase IIb. Están en marcha los ensayos de fase III de CYD TDV en más de 30 000 voluntarios en 10 países con una finalización prevista para el año 2016. La vacuna candidata de Sanofi Pasteur está basada en un esqueleto del virus de la fiebre amarilla, en el cual se reemplazan los genes preM y los genes E por los genes preM y E específicos de los 4 serotipos del virus del dengue, creando así una vacuna viva atenuada quimérica tetravalente. La vacuna se probó por primera vez en su forma monovalente en un modelo de ratón y primates no humanos, avanzando posteriormente en las pruebas de formulaciones tetravalentes. Esta vacuna ha demostrado su capacidad para inducir anticuerpos neutralizantes y una protección casi completa contra las 4 cepas homólogas de virus del dengue. Numerosos ensayos de fase I y II en niños y adultos de diversas regiones geográficas con exposición previa a los virus de dengue y otros flavivirus han demostrado que esta formulación tetravalente es inmunogénica, segura y bien tolerada.²¹

Recientemente se publicaron los resultados de un ensayo clínico de fase IIb realizado en Tailandia por Sabchareon et al, citado por Galán Herrera JF,²¹ donde se investigó la eficacia y seguridad de esta vacuna candidata contra el dengue. Se observó un excelente perfil de seguridad a corto plazo para la vacuna con una eficacia demostrada contra la infección por los virus dengue 1, virus dengue 3 y virus dengue 4. Sin embargo, no se observó eficacia frente a la infección por el virus dengue 2 (3,5 % en el análisis por intención de tratamiento) en este escenario, a pesar del desarrollo de niveles de anticuerpos inducidos por la vacuna

considerados como protectores, según la determinación por la prueba de neutralización por reducción en placa (PRNT).

El primer estudio de la autoría de Villar et al, citado por Galán Herrera JF,²¹ se desarrolló en Colombia, Honduras, México y Puerto Rico. Se incluyeron niños y adolescentes de 9 a 16 años de edad predominantemente, con exposición previa a algún flavivirus. Cerca del 80 % de los sujetos participantes, demostró que la administración de 3 dosis de esta vacuna candidata contra dengue presenta un perfil favorable de seguridad, así como la estimulación de respuestas protectoras de anticuerpos contra los 4 serotipos de dengue. La baja incidencia de dengue confirmado virológicamente en el grupo que recibió la vacuna en comparación con el que no, podría sugerir un efecto protector contra la enfermedad, incluyendo contra el serotipo 2.²¹

El segundo estudio realizado es de la autoría de Dayán et al, citado por Galán Herrera JF²¹ también en un grupo de niños y adolescentes de 9 a 16 años en Brasil, país con una alta endemicidad de dengue y fiebre amarilla. Un esquema de administración similar al empleado en el estudio descrito previamente, confirmó que la vacuna CYD TDV estimula una respuesta de anticuerpos neutralizantes contra los cuatro serotipos de virus dengue y fue bien tolerada, con disminución progresiva de reactividad con las dosis subsecuentes.²¹

Eficacia de la vacuna

Se han realizado ensayos clínicos mencionados para comparar, contra placebo, la eficacia y seguridad de tres dosis de la vacuna CYD-TDV, administradas en intervalos de seis meses, para prevenir dengue sintomático virológicamente confirmado, que ocurriera entre los meses 13 y 25 después de la tercera dosis de la vacuna. En los estudios fase 3 se definió eficacia mínima para el desenlace de interés si el límite inferior del intervalo de confianza (IC) a 95% de la eficacia media estimada era igual o mayor que 25. Otro aspecto relevante en los resultados de la eficacia de esta vacuna, demostrado en los estudios fase 3, es la protección de 80.3 y 95% en hospitalizaciones y casos graves, respectivamente. El estudio en América Latina informa 17 hospitalizaciones por dengue virológicamente confirmado después de al menos una dosis en el grupo de vacunados, frente a 43 en el grupo control (eficacia de 80.3, IC95% 64.7-89.5); la relación control contra vacunados es 2:1.²²

Estrategias educativas en la prevención del dengue

La comunicación social en pro de la salud pública es el proceso de influencia social que proporciona conocimientos, forja actitudes y promueve prácticas dirigidas a mejorar la salud de la población.⁹

La mayoría de las estrategias educativas se han concentrado en elevar los conocimientos de la población sobre dengue y su agente transmisor. Existen varios principios básicos para lograr el éxito en la batalla contra el dengue. Entre ellos se encuentran: la voluntad política, la coordinación intersectorial, la participación de la comunidad, y el fortalecimiento de la legislación nacional.²

La intersectorialidad puede actuar como un elemento principal para modificar la situación de salud. En el caso de Cuba, considerado como uno de los pocos países que han evitado que la enfermedad se convierta en endémica, se plantea el importante papel que desempeña la misma.^{23, 24}

Cuba muestra ejemplos de acción intersectorial en salud, como el quehacer de los integrantes de la campaña contra este vector, donde todos los sectores de la sociedad y la comunidad organizada, así como de las organizaciones políticas y de gobierno del territorio participan en su erradicación.²⁵

Esto se pudo apreciar a través de la Pesquisa Masiva 2016 protagonizada por estudiantes y profesionales del sector de la salud de toda Cuba, donde se obtuvieron resultados satisfactorios al erradicar al vector y crear conciencia en toda la población acerca de la importancia que tiene el hecho de seguir luchando por evitar la propagación del agente causal del dengue.

La educación popular puede servir en esta lucha que se desarrolla a partir de un pensamiento crítico y creador que promueve a las personas como sujetos sociales. También en esta forma educativa se enfatiza en el trabajo de grupo y el desarrollo de redes de apoyo.²

Una muestra de la educación popular se llevó a cabo en el municipio Plaza en el período 2002-2004. Se conformó un grupo de aprendizaje y grupos de trabajo comunitario. En esta comunidad se aplicaron acciones preventivas, de comunicación, vigilancia y evaluación. Con esta estrategia se constataron cambios positivos en el contexto de la participación según: liderazgo, identificación de necesidades, organización, gestión y movilización de recursos. La estrategia permitió reducir el índice de infestación por el vector del dengue.

La educación también está dirigida a las escuelas. En el período 2005-2010 en Honduras se desarrolló el Programa Escolar Ambiental, que es una iniciativa de control del dengue enfocado en la escuela primaria. En esta estrategia se les dio un curso de capacitación a los maestros y se les dio a los escolares la misión de explorar sus viviendas. Con la capacitación se encontró reducción de los índices larvarios.²

En Colombia se constató la eficacia de la educación mediante el juego en el aprendizaje sobre el dengue. En esta estrategia se mostraban videos y se promovía el uso del parchís con preguntas sobre el dengue. La aplicación de dicha estrategia resultó exitosa.²

En la actualidad el único método para controlar o prevenir la transmisión del virus del dengue consiste en luchar contra los mosquitos vectores:

- Evitar que los mosquitos encuentren lugares donde depositar sus huevecillos aplicando el ordenamiento y la modificación del medio ambiente.
- Eliminar correctamente los desechos sólidos y los posibles hábitats artificiales.
- Cubrir, vaciar y limpiar cada semana los recipientes donde se almacena agua para uso doméstico.

- Aplicar insecticidas adecuados a los recipientes en que se almacena agua a la intemperie.
- Utilizar protección personal en el hogar, como mosquiteros en las ventanas, usar ropa de manga larga, materiales tratados con insecticidas, espirales y vaporizadores.
- Mejorar la participación y movilización comunitarias para lograr el control constante del vector.
- Durante los brotes epidémicos, las medidas de lucha antivectorial de emergencia pueden incluir la aplicación de insecticidas mediante el rociamiento.
- Se debe vigilar activamente los vectores para determinar la eficacia de las medidas de control.⁴

CONCLUSIONES

El dengue es una infección vírica transmitida por mosquitos. La infección causa síntomas gripales, tras una incubación de 3 a 6 días a partir de su transmisión por mosquitos de las especies *Aedes aegypti* y *Aedes albopictus*, y en ocasiones evoluciona hasta convertirse en un cuadro potencialmente mortal llamado dengue grave. Tras la participación comunitaria e intersectorial llevada a cabo en nuestro territorio nacional se ha logrado combatir de modo eficaz a tan agresivo virus. Mediante la realización de este trabajo se logró caracterizar los aspectos clínico-epidemiológicos de dicha enfermedad.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. González Fajardo I, Núñez Betancourt A. Caracterización de los pacientes con dengue. Rev Ciencias Médicas [Internet]. 2011 Sep [citado 2016 enero 30]; 15(3): [Aprox. 12p.]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-31942011000300002
2. Ochoa Ortega MR, Casanova Moreno MC, Díaz Domínguez MA. Análisis sobre el dengue, su agente transmisor y estrategias de prevención y control. AMC [Internet]. 2015 Abr [citado 2016 Ene 27]; 19(2): [Aprox. 3p.]. Disponible en: <http://www.revistaamc.sld.cu/index.php/amc/article/view/3117/2054>
3. Lugones Botell M, Ramírez Bermúdez M. Dengue. Rev Cubana Med Gen Integr [Internet]. 2012 Mar [citado 2016 Ene 27]; 28(1): [Aprox. 3p.]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21252012000100015
4. Organización Mundial de la Salud (OMS), Dengue y dengue grave. Centro de prensa. Nota descriptiva N° 117. [Internet] Mayo de 2015. [Citado 27 enero de 2016]. Disponible en: <http://www.comsor.es/pdf/oms/OMS%20%20Dengue%20y%20dengue%20grave.pdf>
5. García Hernández RA, Espinosa Rivera F, Rivero Serie L. Miocarditis por dengue. Rev cubana med [Internet]. 2013 Jun [citado 2016 Ene 27]; 52(2): [Aprox. 3p.]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232013000200007
6. López Espinosa JA. Memoria sobre la epidemia vulgarmente nombrada el dengue, que ha sufrido esta ciudad. ACIMED. [Internet]. 2008 Dic [citado 2016 Ene 27]; 18(6).

- Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1024-94352008001200017
7. Velandia Romero ML, Castellanos Parra JE. Virus del dengue: estructura y ciclo viral. *Infect* [Internet]. 2011 Ene-Mar [citado 27 enero de 2016]; 15(1). Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0123-93922011000100006
 8. Quintero Gil DC, Osorio Benítez JE, Martínez Gutiérrez M. Competencia vectorial: consideraciones entomológicas y su influencia sobre la epidemiología del Dengue. *Iatreia* [Internet]. Abr-Jun 2010 [citado 27 enero de 2016]; 23(2). Disponible en: <http://aprendeenlinea.udea.edu.co/revistas/index.php/iatreia/article/view/11128>
 9. Restrepo Jaramillo BN, Pineda Guerrero JM, Parra Henao GJ. Aplicación y evaluación de materiales educativos para la prevención del dengue en una institución educativa de Medellín, Colombia. *Rev CES MEDICINA* [Internet]. Ene-Jun 2011 [citado 27 enero de 2016]; 25(1). Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-87052011000100004
 10. Diéguez Fernández L, Cabrera Fernández SM, Prada Noy Y, González Larrinaga E, Rodríguez de la Vega R. Estudios bioecológicos de *Aedes* (St.) *aegypti* en un área urbana de Camagüey con baja densidad del vector. *Rev Cubana Med Trop* [Internet]. Ene-Abr 2011 [citado 27 enero de 2016]; 63(1). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0375-07602011000100010
 11. Vanlerberghe V, Verdonck K. La inequidad en salud: el caso del dengue. *Rev Peru Med Exp Salud Pública* [Internet]. 2013 [citado 27 enero de 2016]; 30(4): [Aprox. 4p.]. Disponible en: <http://www.scielosp.org/pdf/rpmesp/v30n4/a23v30n4.pdf>
 12. Posada Fernández P, Ferrer Martín Y, Rodríguez Viera IM. El vector *Aedes Aegypti* durante la epidemia de dengue en Ciego de Ávila. *Mediciego* [Internet]. 2010 [citado 27 enero de 2016]; 16(Supl1). Disponible en: http://www.bvs.sld.cu/revistas/mciego/vol16_supl1_10/pdf/t1.pdf
 13. Bacallao Martínez GC, Quintana Morales O. Dengue Revisión Bibliográfica. *Acta Médica del Centro* [Internet]. 2013 [citado 27 enero de 2016]; 7(1). Disponible en: http://www.actamedica.sld.cu/r1_13/dengue.htm
 14. Guzmán María G, García G, Kourí G. Dengue y fiebre hemorrágica del dengue: un problema de salud mundial. *Rev Cubana Med Trop* [Internet]. 2008 Abr [citado 27 Enero 2016]; 60(1). Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/mtr/vol60_1_08/mtr01108.htm
 15. Corrales-Aguilar E, Hun-Opfer L. Nuevas perspectivas sobre la patogénesis del dengue. *Acta Méd Costarric* [Internet]. 2012 Jun [citado 27 enero de 2016]; 54(2): [Aprox. 10p.]. Disponible en: http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0001-60022012000200003
 16. Guzmán M, Álvarez A, Fuentes O, Kourí G. Enfermedades de la pobreza. El caso del dengue. *Ann Acad Cienc Cuba* [Internet]. 2012 Nov [citado 27 enero de 2016]; 2(1): [Aprox. 12p.]. Disponible en: <http://www.revistaccuba.cu/index.php/acc/article/view/109/91>
 17. Wieten RW, Vlietstra W, Goorhuis A, Le van Vugt M, Hodiamont CJ, et al. Dengue in travellers: applicability of the 1975–1997 and the 2009 WHO classification system of

- dengue fever. Trop Med Int Health. [Internet]. 2012 Ago [citado 27 enero de 2016]; 17(8): [Aprox. 7p.]. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-3156.2012.03020.x/abstract;jsessionid=FCFAF4770D6707A32078B220E9E5C8AA.f02t03?systemMessage=Wiley+Online+Library+will+be+unavailable+on+Saturday+3rd+September+2016+at+08.30+BST%2F+03%3A30+EDT%2F+15%3A30+SGT+for+5+hours+and+Sunday+4th+September+at+10%3A00+BST%2F+05%3A00+EST%2F+17%3A00+SGT+for+1+hour++for+essential+maintenance.+Apologies+for+the+inconvenience>
18. Valdez Sandoval JJ, Ruiz Amores D, Vázquez Ramudo S, Calzada Gutiérrez N, Guzmán Tirado MG. Evaluación del sistema diagnóstico SD Dengue Duo para la detección de la proteína NS1 y los anticuerpos IgM e IgG anti-dengue. Rev Cubana Med Trop [Internet]. 2012 [citado 27 enero de 2016]; 64(1). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0375-07602012000100004
 19. Cavalcanti de Souza Leal Diniz MM, Dias da Silva Henriques A, Da Silva Leandro R, Leal Aguiar D, Barbosa Beserra E. Resistência de *Aedes aegypti* ao temefós e desvantagens adaptativas Rev Saúde Pública [Internet]. Oct 2014 [citado 27 enero de 2016]; 48(5). Disponible en: http://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-89102014000500775&lng=en&nrm=iso&tlng=pt
 20. González Isla F. Perfeccionamiento del Programa de Control Sanitario Internacional en la provincia Holguín. Rev Cubana Sal Pública [Internet]. 2011 [citado 27 enero de 2016]; 37(3). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-34662011000300008
 21. Galán Herrera JF. Dengue: ¿dónde nos encontramos en el desarrollo de una vacuna eficaz? Med Sal Soc [Internet]. Ene-Abr 2014 [citado 27 enero de 2016]; 4(2). Disponible en: http://www.google.com/cu/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=2&cad=rja&uact=8&ved=0ahUKEwjz78-r3NzOAhWDXR4KHbNyDnkQFggoMAE&url=http%3A%2F%2Fcienciasdelasaluduv.com%2Fsite%2Fimages%2Fstories%2F4_2%2F06.pdf&usq=AFQjCNH-NS0vD7PFRB51n2TVL_9_QORMIA&bvm=bv.130731782,d.dmo
 22. Hernández-Ávila M, Santos-Preciado JI. Análisis de la evidencia sobre eficacia y seguridad de la vacuna de dengue CYD-TDV y su potencial registro e implementación en el Programa de Vacunación Universal de México. Salud Pública de México. [Internet] Enero-febrero de 2016. [citado 27 enero de 2016]; 58(1). Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-36342016000100014&lng=es&nrm=iso&tlng=es
 23. Hernández Gómez M, Olivera Cuadra D, Alonso Reyes M, Rodríguez Niebla K, Cárdenas Carvajal M, Rodríguez Aguilera F. Preparación del estudiante de Medicina en prevención y control del dengue. Rev EDUMECENTRO [Internet]. 2014 Abr [citado 2016 Mar 1]; 6(1): [Aprox. 13p.]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2077-28742014000100013&lng=es
 24. Castell-Florit SP, Gispert Abreu EÁ. Intersectorialidad en el contexto socioeconómico cubano y sus implicaciones en la salud de la población. Rev Cubana Salud

Pública [Internet]. 2012 [citado 1 Feb 2016]; 38(Supl.5): [aprox. 8p.]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-34662012000500015&lng=es

25. Zayas Vinent M, Cruz Llaugert J, Torres Sarmiento A, Salinas Duany P. La intersectorialidad en la prevención del dengue en un área de salud de Santiago de Cuba. MEDISAN [Internet]. 2012 Feb [citado 2016 Feb 3]; 16(2): [Aprox. 6p.]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192012000200004&lng=es