

Artículo de Revisión

DENGUE: Una Alarma Mundial

*DENGUE: A Worldwide Alarm*César Ríos Escalier*¹, Armado Basagoitia Echalar²¹ Centro de Estudios Postgrado e Investigación (C.E.P.I.)

Universidad San Francisco Xavier de Chuquisaca.

Sucre-Bolivia.

² Dirección de Relaciones Internacionales.

Universidad San Francisco Xavier de Chuquisaca.

Sucre-Bolivia.

*Correspondencia:

cesaritoout@gmail.com

Recibido: 11 de diciembre de 2013

Aceptado: 30 de enero de 2014

Resumen

El dengue es la enfermedad viral más importante a nivel global transmitida por artrópodos. Se estima que cada año más de 50 millones de individuos a nivel mundial son infectados por el virus y de ellos 500 mil son hospitalizados con la variante hemorrágica principalmente en países de economías emergentes como el sudeste asiático.

Sin embargo los fenómenos del calentamiento global, adaptación del vector transmisor a la altura y mutaciones inherentes al propio virus hacen que esta enfermedad viral ya no sea considerada propia de climas tropicales lo que conlleva a la emergencia cada año de brotes epidémicos de comportamiento estacional no solamente en países de sudeste Asiático o África, también en la región de las Américas.

Palabras clave: Dengue, Flavivirus, Aedes aegypti.

Abstract

Dengue is the most important global arthropod-borne viral disease. It is estimated that each year more than 50 million individuals worldwide are infected with the virus and 500,000 of them are hospitalized with dengue hemorrhagic fever mainly in emerging economies such as Southeast Asia.

Nevertheless, the phenomena of global warming, adaptation of transmitter vector to height and virus mutations make this viral disease no longer considered typical of tropical climates, due the emerge each year of seasonal outbreaks not only in countries Southeast Asia or Africa, but also in the region of the Americas.

Keywords: Dengue, Flavivirus, Aedes aegypti.

Introducción

El dengue es una enfermedad, febril aguda de origen viral que se transmite al hombre por la picadura de un mosquito infectado del género *Aedes* que actúa como vector de los cuatro serotipos del virus dengue (Den-1, Den-2, Den-3 y Den-4). Actualmente constituye una de las principales enfermedades transmitidas por mosquitos desde el punto de vista de morbilidad y mortalidad(1, 2).

Una pandemia mundial comenzó después de la segunda guerra mundial intensificándose mucho más en los años 60. A partir de ese periodo la prevalencia de Fiebre por Dengue (FD) así como la Fiebre Hemorrágica por Dengue (FHD) ha ido en aumento incluso doblando las cifras de manera dramática(3).

Actualmente casi la mitad de la población mundial está en riesgo de sufrir esta infección por habitar en áreas tropicales y subtropicales, así como más de 400 millones de viajeros de Europa y Norteamérica que cada año cruzan las fronteras y regresan a sus países procedentes de Asia, África y América Latina(4).

La prevalencia mundial del dengue se ha incrementado dramáticamente en los últimos años: de 454 casos en los años 1950 a 492 820 en los 1990 y a 877 888 en 2000–2003. Se calculan que 50 millones de infecciones ocurren anualmente, incluyendo 500. 000 de FHD y al menos 21. 000 muertes, principalmente niños. Alrededor de 100 países han reportado, casos de FD y/o FHD y más de 60 lo hacen regularmente todos los años(5).

Clasificación y estructura

El virus dengue pertenece a la familia *Flaviviridae*, género *flavivirus*. En él se distinguen cuatro serotipos del virus, en los cuales se ha descrito una homología de secuencia del 70% aproximadamente(6).

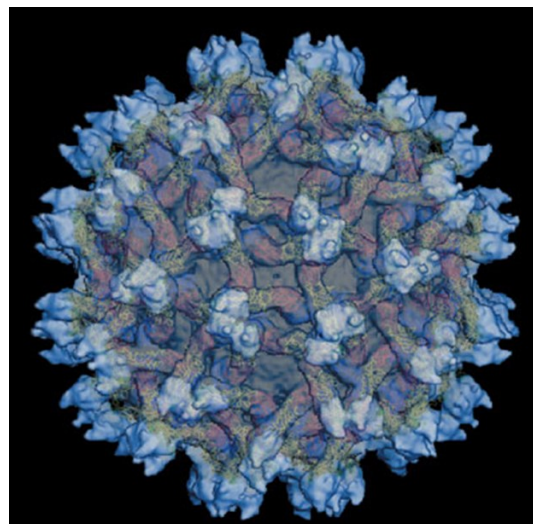
Al igual que todos los flavivirus, el genoma del virus dengue (Figura 1), tiene por característica la presencia de una cap (capucha) en su extremo 5' y la carencia de un tracto poliadenilado en su extremo 3'. Presenta de igual forma un marco de lectura abierto (ORF: del inglés Open Reading Frame) que varía en tamaño de acuerdo con cada serotipo del virus, incluso entre un mismo serotipo. El genoma se compone por genes que codifican para siete proteínas no estructurales (NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B, NS5) y tres estructurales: de Cápsida (C), de Membrana (M), y de Envoltura (E)(7).

El virión maduro sedimenta entre 170 y 210 S, tiene una densidad de 1,19 a 1,23 g/mL y está compuesto por 6% de ARN, 66% de proteínas, 9% de carbohidratos y 17% de lípidos.

Presenta 50 nm de diámetro y su ARN de simple cadena y polaridad positiva se encuentra recubierto por la proteína C y las proteínas E y M, las mismas que se encuentran asociadas formando la bicapa lipídica que da lugar a las

proyecciones que salen de la superficie de los viriones(8, 9, 10).

Figura 1. Virus del Dengue



Fuente: Universidad de Purdue EEUU (www. <http://www.the-scientist.com>).

Proteínas Estructurales

La proteína de la cápsida (C) es el primer polipéptido viral que se sintetiza. Es altamente básico, y esta característica se cree que influye en su interacción con el ARN. La proteína precursora de la membrana (prM) tiene un peso de 26 kDa. Esta proteína es procesada proteolíticamente, liberándose su extremo amino terminal para dar lugar a la proteína M de 8 kDa. La formación de M a partir de prM implica un incremento en la infectividad y la reorganización de la estructura de la superficie viral, lo que demuestra su importancia en la morfogénesis del virus. El precursor prM se localiza en los viriones inmaduros intracelulares y la proteína M en el virión extracelular. La proteólisis coincide con la liberación de los viriones. La disociación del heterodímero de prM y la proteína de envoltura a bajo pH y su posterior reorganización, es responsable de la morfología que adquiere el virión. La glicoproteína de envoltura (E) es la principal proteína estructural presente en la superficie de los viriones maduros del virus. Es una proteína integral de membrana de tipo I. Su peso molecular es de aproximadamente 54 kDa, constituye la principal proteína estructural de los flavivirus y la más conservada en este género.

En la proteína E radican las principales funciones biológicas del virión tales como reconocimiento del receptor celular, fusión a la membrana celular y morfogénesis del virión (11, 12, 13, 14).

Proteínas No estructurales

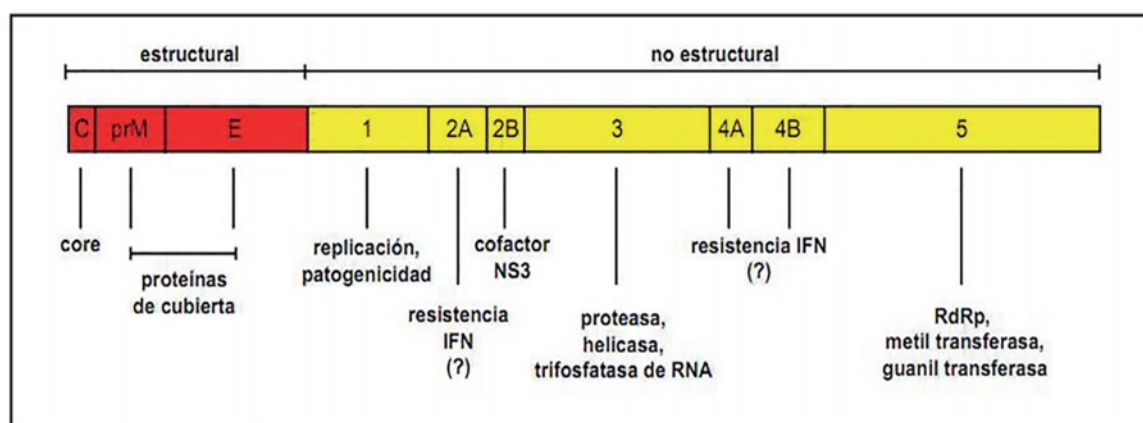
La proteína NS1 es la primera proteína no-estructural que conforma el genoma del virus dengue, después de E y precediendo a NS2a (Figura 2). Es una glicoproteína de aproximadamente 46 kDa, con dos asparaginas glicosiladas, y 12 cisteínas que forman 6 puentes disulfuro. Estudios recientes en ratones infectados con virus dengue han demostrado que la deglicosilación de la proteína NS1 disminuye la neurovirulencia del virus dengue, lo que confiere gran importancia a los dos potentes sitios glicosilados de la proteína; en el ensamblaje, maduración y transporte de los viriones maduros(15).

La proteína NS2A tiene un peso molecular de aproximadamente 22 kDa, puede encontrarse atravesando la membrana y además ha sido localizada en posibles sitios de replicación del ARN. Esta proteína puede actuar en el reclutamiento de las copias de ARN por la replicasa unida a la membrana. La proteína NS2B está asociada a la membrana, tiene un peso molecular de 14 kDa y es un cofactor requerido para la función serina proteasa de la NS3. En su dominio central existe una región conservada constituida por 40 aa que es requerida para la actividad de la proteasa NS2B-NS3. La NS3 es la segunda proteína en tamaño del virus con un peso molecular de 70 kDa y es altamente con-

servada entre los flavivirus. Es una proteína trifuncional, con actividad proteasa, helicasa y ARN trifosfatasa. Esta proteína se asocia a la membrana a través de su interacción con NS2B. El extremo N terminal de NS3 contiene el dominio catalítico de la proteasa NS2B-NS3. Esta enzima participa como proteasa en la proteólisis de NS2B, NS3, NS4A y NS5 y del extremo carboxilo de la proteína C. Las proteínas NS4A y NS4B son relativamente pequeñas (aproximadamente 16 y 27 kDa respectivamente). Teniendo en cuenta la distribución de NS4A y su interacción con NS1, se plantea que NS4A pudiera participar en la replicación del ARN anclando componentes de la replicasa a la membrana celular. NS4B se localiza en sitios de replicación del ARN, pero también aparece dispersa en la membrana citoplasmática y en el núcleo(16, 17, 18).

La proteína NS5 tiene un peso molecular de 103 a 104 kDa y es una de las proteínas más conservadas entre los flavivirus. Es una proteína básica que funciona como ARN polimerasa ARN dependiente y también como metiltransferasa. NS5 induce la transcripción y traducción de la IL-8, la cual está involucrada en la patogénesis de la enfermedad (19, 20).

Figura 2. Genoma del virus dengue



Fuente: Universidad de Heidelberg Alemania (www.klinikum.uni-heidelberg.de).

Replicación Viral

La replicación del virus comienza cuando este hace contacto con las células susceptibles del hospedero: células dendríticas, monocitos/ macrófagos, linfocitos B y T, células endoteliales, hepatocitos, neuronas y otras. Se han descrito dos mecanismos generales de entrada del virus dengue a las células huésped. Uno de ellos es debido a la unión del virus a la célula por formación de inmunocomplejos: el virión forma complejos con las inmunoglobulinas de tipo IgG, las que se unen a células por sus receptores Fc.

El otro mecanismo de entrada del virus a las células es independiente de la presencia de anticuerpos e involucra la

unión de la glicoproteína E del virus a la membrana celular: endocitosis mediada por receptores(21, 22, 23).

Independientemente del tipo de interacción virus-célula, ocurre la internalización de los mismos, formándose el endosoma, compartimiento donde ocurre la fusión de la envoltura del virus con las membranas de la célula lo cual parece ser dependiente del pH. Las condiciones ácidas activan la fusión de la proteína E tras sufrir determinados cambios conformacionales, lo cual permite la penetración de la nucleocápsida al citoplasma. El tratamiento de las células infectadas con bases débiles inhibe la replicación de los flavivirus en ciertas células y causa la acumulación de viriones en el endosoma. El virus dengue inicia el pro-

ceso de replicación mediante la síntesis de la hebra negativa complementaria, la que utiliza como molde para la producción de nuevas moléculas de ARN positivo. Estas últimas hebras actúan como un ARN mensajero para la traducción de la poliproteína, como un molde para la síntesis de la hebra negativa o simplemente para ser encapsidada dentro del virión. El ensamblaje de la nucleocápsida a partir de la proteína C y el ARN viral, así como la adquisición de la envoltura, ocurren intracelularmente. Las partículas virales son llevadas en vesículas de transporte que salen de la membrana del RE y por un mecanismo específico, son transportadas al pre-Golgi, pasando posteriormente al aparato de Golgi.

La escisión de las proteínas prM, M, E y NS1 tiene lugar en las vesículas ácidas del post-Golgi. La escisión de la proteína prM resulta en la organización de la estructura del virión desde una estructura inicial formada por heterodímeros prM-E a una formada por dímeros de la proteína E. En las vacuolas del pre y post Golgi opera un transporte exocítico de glicoproteínas de membrana a la superficie celular. La liberación del virus puede ocurrir por fusión de las membranas de la vesícula exocítica que contiene al virus con la membrana citoplasmática o por efecto citopático a través de rupturas puntuales en la membrana celular (24, 25, 26, 27, 28).

Cuadro Clínico del dengue

La infección tiene un espectro clínico que incluye desde la forma inaparente o asintomática, hasta los casos fatales (FHD/SCD). En el intermedio de estas dos formas extremas se ubican la fiebre indiferenciada, el dengue clásico y el dengue clásico con manifestaciones hemorrágicas. Un número menor de pacientes se presentan con formas inusuales de la enfermedad, tales como miocarditis, encefalitis y hepatitis aguda, entre otras (29, 30).

La FD es una enfermedad bifásica benigna, de comienzo súbito después de un período de incubación que oscila entre 3-15 días, generalmente 8 días. Este cuadro clínico está caracterizado por la presentación de fiebre en el enfermo con dos o más de los siguientes síntomas: cefalea, dolor retroocular, dolores osteomioarticulares, exantema, leucopenia, y algún sangrado, no existen casos fatales y la enfermedad puede resolverse en la segunda semana, aunque los pacientes pueden presentar una convalecencia prolongada con debilidad y depresión (31, 32).

El cuadro clínico de FHD está definido como el de una enfermedad febril aguda. Su periodo de incubación es similar a la FD, así como la presencia de síntomas como: fiebre, artralgia, mialgia, dolores de cabeza y vómitos. Como característica principal de la FHD están las manifestaciones hemorrágicas, que aparecen a los 3-4 días.

Dado los nuevos resultados obtenidos a partir del proyecto/ estudio internacional DENCO (Dengue Control) auspiciado por TRD/OMS los nuevos criterios para la nueva clasificación del dengue severo se presentaron como: extravasación severa de plasma, expresada en Choque Hipovo-

lémico, y/o dificultad respiratoria debido al exceso de líquidos acumulados en el pulmón, hemorragias severas, según criterio médico tratante, y por último, la afectación de órganos: hepatitis severa por dengue (transaminasas superiores a 1000 unidades), encefalitis por dengue o la miocarditis por dengue.

También se pudo identificar algunos signos y síntomas que estaban presentes en los enfermos un día antes de agravar, lo que permite identificar tempranamente aquel enfermo que va a evolucionar a un cuadro severo y sobretodo permite al médico iniciar de manera precoz el tratamiento con reposición de líquidos por vía intravenosa, para que de esa manera, pueda mejorar el pronóstico del paciente. El dolor abdominal o el dolor referido a la palpación de abdomen fue un factor de riesgo significativo para adultos y niños, así como el sangramiento de mucosas y la trombocitopenia menor de 10.000 por milímetro cúbico. En el adulto, otros signos de alarma fueron la letargia, entendida como somnolencia, a veces alternando con irritabilidad, la hipoalbuminemia y el hematocrito.

Es en este sentido que en la nueva clasificación se ha definido a la patología como dengue y dengue severo teniendo en cuenta los signos de alarma (33, 34, 35).

Patogenia

Los mecanismos implicados en la patogénesis de la enfermedad no están totalmente esclarecidos. En este sentido se han planteado varias hipótesis que tratan de explicar la aparición de la forma severa de la enfermedad.

La hipótesis propuesta por Halstead (1970) expresa que la FHD/SCD ocurre en aquellas personas que ya tienen anticuerpos contra algún serotipo del virus dengue, los cuales, en presencia de un segundo serotipo infectante, permiten la formación de complejos inmunes (anticuerpos del primer serotipo más partículas virales del segundo serotipo) que provocan el desencadenamiento de una serie de procesos, en los cuales participan activamente los monocitos y que concluyen con el aumento de la permeabilidad vascular y las otras alteraciones que se observan en el dengue hemorrágico. Este mecanismo se conoce como amplificación dependiente de anticuerpos (ADA). Se ha observado que la secuencia de infección de Den-1 seguida por Den-2 está asociada con una alta mortalidad y morbilidad; también se ha observado en la secuencia 1/3 (36).

Un segundo aspecto de la patogénesis del dengue es la marcada activación de las células T y la inducción de reactividad cruzada a células T CD4+ y células T CD8+ citotóxicas, que reconocen a los antígenos virales del virus del dengue (principalmente proteínas no estructurales) en monocitos infectados. El resultado de este proceso puede traer consecuencias fisiopatológicas en los pacientes, debido a la liberación de citoquinas con propiedades vasoactivas y procoagulantes (interleuquinas, factor de necrosis tumoral, factor activante de plaquetas y uroquinas), la activación del complemento y la liberación de interferón gamma (37, 38, 39).

Kourí y cols. (1987) y Guzmán and Kouri, (2008) plantean una hipótesis integral donde se incluyen factores de riesgo individual relacionados con la existencia de anticuerpos contra el virus dengue, la edad, el sexo, la raza y las enfermedades crónicas como el asma y la diabetes; factores de riesgo epidemiológicos relacionados con el vector (capacidad de ser infectante y alta densidad), el intervalo entre ambas infecciones, la amplia circulación viral y factores relacionados con el serotipo y la virulencia del agente(40).

Respuesta inmunitaria

La respuesta inmune innata o inespecífica y la adaptativa o específica, juegan un rol fundamental en la respuesta antiviral. Estudios recientes sugieren un papel fundamental de componentes celulares y moleculares del sistema inmune innato para la activación de la respuesta adaptativa. Los componentes celulares de la inmunidad innata más relevantes en la respuesta antiviral, son las células dendríticas (CD), las células asesinas naturales y principalmente los macrófagos, los cuales controlan la fase inicial de la infección viral.

La participación conjunta de estos tipos celulares con los componentes humorales del sistema innato como el sistema complemento, el papel inmunorregulador de los interferones y otras citoquinas, como TNF- α , interleuquina-6 (IL-6), IL-10 e IL-8, permiten el desencadenamiento de la respuesta adaptativa antiviral. Elevados niveles de IFN- α y IFN- γ sugieren una respuesta protectora del hospedero contra el virus, así como bajos niveles de IFN- γ pueden reflejar una inadecuada respuesta. La respuesta inmunológica del huésped puede ser protectora y conducir a la curación o patología, expresada por una “desregulación” que se caracteriza por una producción excesiva de citoquinas, así como cambio de la respuesta tipo Th1 a Th2 e inversión del índice CD4 / CD8(41, 42).

Respuesta Humoral

En la infección por dengue los anticuerpos de tipo IgM e IgG son considerados los de mayor importancia desde el punto de vista de protección o inmunopatogenia, aunque en años recientes se han realizado varios estudios relacionados con los anticuerpos IgA e IgE valorando su posible papel en la respuesta inmune. Los anticuerpos contra el virus dengue o sus proteínas no estructurales, usualmente actúan para prevenir o controlar la infección. La respuesta de anticuerpos se presenta de diferentes formas, puede ser una respuesta de tipo primaria o secundaria. La respuesta de anticuerpos secundaria es marcadamente diferente a la primaria. La respuesta secundaria heterotípica ocurre cuando el hospedero ha sido inmunizado (por infección o vacunación) por otro serotipo de dengue o por otro flavivirus fuera del complejo dengue(43, 44).

En las infecciones primarias a dengue, la inmunoglobulina M es la primera que aparece y se hace detectable a partir

del 5to día de comienzo de la fiebre. Los mayores niveles se alcanzan en las 2 semanas siguientes y disminuyendo posteriormente entre los 2 a 3 meses de inicio de los síntomas, aunque se ha detectado que en algunos individuos los anticuerpos IgM pueden durar mucho más.

En las infecciones secundarias la cinética de la respuesta de IgM es más variada. Esta generalmente aparece tarde durante la fase febril de la enfermedad, frecuentemente precedida por la IgG, siendo menores los niveles de IgM a los obtenidos en los casos primarios. Se ha señalado que en un número limitado de pacientes, esta inmunoglobulina no se detecta(45).

Otro de los marcadores serológicos propuestos para el diagnóstico del dengue e indicativo de una infección reciente, ha sido la detección de IgA en muestras de suero de individuos con infección a virus dengue. Se plantea que la IgA tiene un tiempo de vida media más corto que la IgM, por lo que esta inmunoglobulina pudiera constituir un marcador serológico de mayor utilidad, en el diagnóstico de infecciones recientes en países endémicos donde circulen más de un serotipo y por otro lado, proveer una mejor información sobre la progresión de una epidemia. Sin embargo, la presencia de IgA en muestras colectadas con más de 23 días de inicio de los síntomas, demuestra que la duración de la IgA y su utilidad como un marcador de infección reciente no está bien definido(46, 47, 48, 49).

Diagnostico Viroológico

Para el virus del dengue, se han empleado comúnmente el aislamiento e identificación viral. Para el aislamiento viral se requiere de diferentes sistemas biológicos sensibles que permitan la multiplicación del virus, como son los cultivos celulares de mamíferos y de mosquitos. Las células más utilizadas en la actualidad, son las células de mosquito C6/36 obtenidas de *Aedes albopictus* y las de *Aedes pseudoscutellaris* (AP61), por su sensibilidad para el aislamiento viral. Su posterior identificación, se realiza mediante la técnica de inmunofluorescencia indirecta con el uso de anticuerpos policlonales y monoclonales(50).

Diagnóstico Molecular

La biología molecular ha sido ampliamente utilizada en el diagnóstico con la utilización de la técnica de reacción en cadena de la polimerasa conocida como PCR, la que permite una amplificación del ARN viral, brindando rapidez, sensibilidad y especificidad en el diagnóstico. Se han utilizado diferentes modalidades como es: RT-PCR, NESTED y SEMINESTED PCR. También se han empleado los procedimientos de hibridación de ácido nucleicos con el uso de sondas no radioactivas. Actualmente se le ha dado un importante valor a la PCR en tiempo real la cual permite cuantificar la carga viral(51, 52, 53).

Diagnostico Serológico

El diagnóstico serológico del dengue es complicado, debido a los determinantes antigénicos de reactividad cruzada compartidos entre los 4 serotipos y los flavivirus en general. Sin embargo, teniendo en cuenta los elevados niveles de anticuerpos observados en los individuos que desarrollan una infección secundaria, el estudio de monosueros tomados en la fase aguda o en la convaleciente temprana, puede ser de utilidad como criterio de caso probable o presuntivo de dengue. Se debe tener en cuenta para el diagnóstico serológico de dengue, los dos tipos de infecciones que fundamentalmente aparecen en los individuos que tienen contacto con algún serotipo: la infección primaria y la secundaria. La primera se refiere a los individuos que por primera vez son infectados por uno de los serotipos. La segunda, ocurre en aquellos individuos que se ponen nuevamente en contacto con el virus, pero con un serotipo diferente al que provocó la previa infección(54, 55).

Para el estudio serológico de monosueros y pares de sueros empleando la IH, se han utilizado comúnmente antígenos de los cuatro serotipos producidos en cerebro de ratón lactante y extraídos mediante el método de sacarosa acetona. Una seroconversión o incremento de 4 veces o más en el título de anticuerpos hemaglutinantes en un par de sueros, es criterio diagnóstico para una infección reciente por flavivirus. Por otra parte, títulos de anticuerpos hemaglutinantes ≥ 2560 , es el criterio más ampliamente utilizado para clasificar un caso como secundario. Finalmente, títulos elevados (≥ 1280) en monosueros, es criterio de infección probable por dengue(56, 57).

Otro de los métodos serológicos utilizado, es la prueba de neutralización por reducción de placas (PNRP). Este ensayo permite la detección de anticuerpos neutralizantes al virus y es muy empleado en estudios seroepidemiológicos debido a su elevada especificidad, permitiendo identificar el serotipo causante de una infección pasada. Tanto la IH como la PNRP requieren de muestras de sueros pareados en los casos sospechosos de la enfermedad, así como destreza y tiempo para su ejecución, por lo que no son actualmente utilizados como métodos de rutina en el diagnóstico (58).

Sistemas más económicos, específicos, sensibles y eficaces, son los ensayos inmunoenzimáticos (ELISA). Los mismos son rápidos, fáciles de ejecutar y muestran a su vez elevada especificidad cruzada, lo que los hace de gran utilidad tanto para el diagnóstico como para estudios seroepidemiológicos(59).

Otros métodos de detección de anticuerpos anti-dengue han sido desarrollados con el empleo de marcadores no enzimáticos, entre ellos se encuentra el sistema inmunocromatográfico (PanBio), que permite la detección de anticuerpos IgM e IgG en menos de cinco minutos y el sistema denominado AuBio Dot dengue IgM, que utiliza marcadores de oro coloidal y amplificación con iones plata(60, 61).

El Dengue en Bolivia

Bolivia con la ayuda de la fundación Rockefeller en el año 1932, inició una campaña destinada a la erradicación del *Aedes aegypti*, siendo la última epidemia la de Terebinto en el departamento de Santa Cruz en 1936, durante esa década a consecuencia de este esfuerzo logró ser el primer país de las Américas en conseguir este objetivo, siendo declarada por la Organización Panamericana de la Salud (OPS) como “país libre de este vector” en el año 1948.

Sin embargo, es hasta febrero de 1980 cuando se detecta la reinfestación vectorial en el departamento de Santa Cruz, afectando a la ciudad de Santa Cruz de la Sierra y un radio de 85 km., abarcando a un total de 45 localidades.

Entre noviembre de 1987 y abril de 1998, se registró en el país la primera Epidemia de Dengue, de este nuevo periodo, causada por el serotipo 1. En 1996, se registraron los tres primeros casos de Dengue del serotipo 2. Durante el año 2002 se reportó el primer caso de dengue en su variante hemorrágica. Para el año 2003 se reportó el ingreso del dengue serotipo 3, siendo a partir de ese año que circulan los tres serotipos en diferentes lugares del país.

Los últimos datos a septiembre de 2012 notificaron 6.343 casos confirmados de dengue: El 67% corresponde a Santa Cruz, 10% Cochabamba, 8% La Paz, 8% Beni, 3% Tarija y 2% Chuquisaca. Se reportó así mismo 37 decesos: 6 de Cochabamba. (Chapare), 21 de Santa Cruz, 8 en Beni, 1 en Tarija y 1 de Chuquisaca.

No existen estudios que demuestren la magnitud del subregistro de casos existente en el sistema de vigilancia sanitario nacional (Sistema Nacional de Información en Salud SNIS), ocasionado por: errores diagnósticos (reconocido ante la ausencia de guías de práctica clínica y capacitación permanente de los prestadores de salud).

El 2007 fue otro año epidémico y en el mes de febrero la OPS/OMS emitió una alerta a toda la región para extremar las acciones de prevención y control. Paraguay, Bolivia, México y Brasil notificaron brotes de dengue durante los primeros meses del 2007, incluyendo, por primera vez en la historia de Paraguay reportes de casos de dengue hemorrágico y muertes en el 2007.

En el primer trimestre del 2009, se describen brotes en Guyana Francesa, Aruba, Guyana, Bolivia, Paraguay y Argentina. Los serios problemas de saneamiento ambiental (plásticos y neumáticos en desuso) sumados a las condiciones climatológicas y provisión insuficiente de agua que obliga al almacenaje de la misma; depósitos mal protegidos se convierten en criaderos del vector, fueron algunos de los factores claves para estos brotes.

Comportamiento del Dengue en Bolivia

El Dengue en Bolivia se presenta como un problema de salud pública a partir de la re-emergencia de 1987 y los altos costos económicos en la epidemia de 2009.

La transmisión y la tendencia creciente, su comportamiento cíclico, la infestación de *aedes aegypti* en prácticamente todo el oriente y sur del país, el aumento en la frecuencia de brotes de dengue grave y síndrome de choque por dengue y la urbanización de las ciudades por la migración del campo a la ciudad son factores que deben tomarse en cuenta a la hora de instaurarse una vigilancia epidemiológica efectiva y sostenible.

En el año 2009 la epidemia de Dengue afectó a 122 municipios de Bolivia (serotipos 1 y 3), 40 de ellos pertenecían al departamento de Santa Cruz, representando la mayor carga de la enfermedad (71%), seguido de Cochabamba y Tarija.

El departamento con mayor número de casos de dengue confirmados por laboratorio fue Santa Cruz (4.142 casos) seguido por Tarija (982 casos).

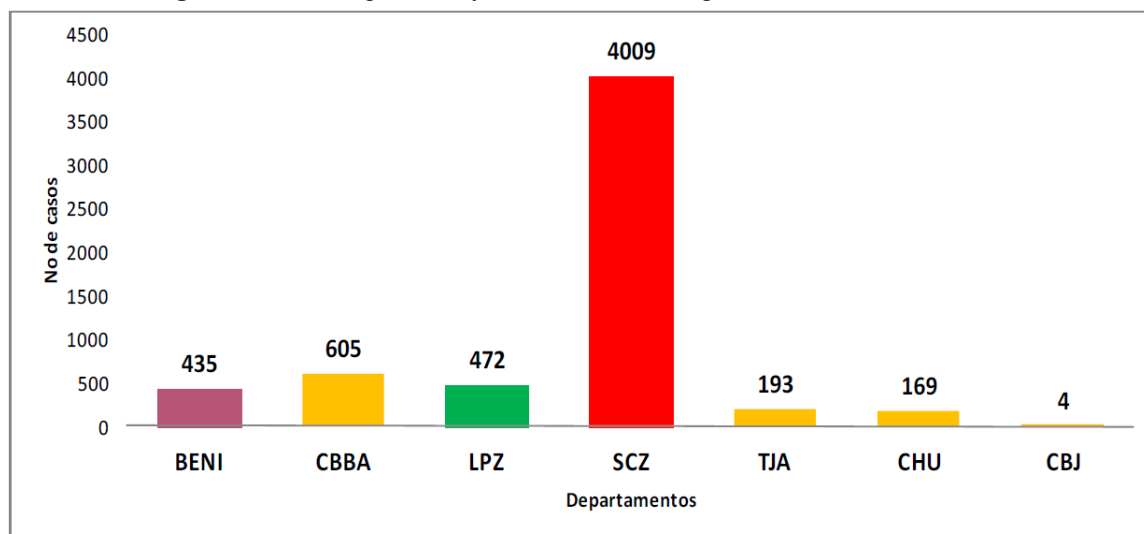
En las primeras 7 semanas epidemiológicas del 2010, fueron notificados 1.287 casos sospechosos, de los cuales 123 resultaron positivos para dengue. Se confirmó el fallecimiento de 2 personas: 1 niña de 2 años en la localidad de San Matías. (Dx dengue con manifestaciones hemorrágicas). La segunda persona de sexo masculino de 26 años de Santa Cruz de la

Sierra fue descartada diagnóstico de dengue por el comité científico. En esa gestión se reportaron 2 serotipos circulando: Den-1 (Guayaramerin- Beni) y Den-2 (San Matías- Santa Cruz).

En el periodo (Octubre Diciembre, 2011) a Enero- Mayo, 2012 se reportaron 5.887 casos confirmados de dengue: El 68% es de Santa Cruz, 10% Cochabamba, 9% La Paz, 8% Beni, 3% Tarija y 2 % Chuquisaca. En este periodo se reportó 37 decesos: 6 de Cochabamba (Chapare), 21 de Santa Cruz, 8 en Beni, 1 en Tarija y 1 de Chuquisaca.

Así pues hoy en el país, el Dengue es endémico en algunas ciudades como Santa Cruz de la Sierra, Cobija, Ríberalta y otras pequeñas ciudades de los departamentos de Chuquisaca, Cochabamba, Tarija y el norte de La Paz (Figura 3), conforman las áreas con mayor carga de enfermedad y ante el ascenso en la notificación de casos demuestran que esta entidad viral seguirá causando dolores de cabeza a las autoridades de Salud Pública si no se toman medidas sostenibles tanto en el control vectorial y de salubridad a futuro(62).

Figura 3. Casos sospechosos y confirmados de dengue Bolivia 2012



Fuente: Parte Epidemiológico Ministerio de Salud Bolivia, 2012. (www.sns.gob.bo)

Vacuna

Actualmente, no se dispone aún de una vacuna contra el dengue. La obtención de una formulación vacunal está limitada por la existencia de cuatro serotipos y la ausencia de un modelo animal que reproduzca adecuadamente la enfermedad, y el poco conocimiento que se tiene de la etiopatogenia de la misma. Los principales retos para el desarrollo de una vacuna son inducir inmunidad protectora de larga duración contra los cuatro serotipos del virus y no sensibilizar al individuo frente a una infección secundaria por un virus heterólogo(63).

Teniendo en cuenta estos aspectos, el proceso de desarrollo de las diversas estrategias para la obtención de candidatos

vacunales se han encaminado en varias direcciones entre las que se encuentran: 1) Las vacunas de primera generación o convencionales: vacunas inactivadas y atenuadas. 2) Las vacunas de segunda generación: incluyen la expresión de proteínas recombinantes, la preparación de vectores vivos y de clones infecciosos. 3) Las vacunas de tercera generación: vacunas de ADN. La vacuna debe ser tetravalente, por lo cual el primer gran problema ha sido identificar cuatro inmunógenos que den una respuesta inmunológica balanceada que resulte protectora contra los cuatro virus simultáneamente.

Recientemente la farmacéutica Sanofi Pasteur de Francia publicó los resultados de un ensayo clínico ciego simple randomizado en fase IIB que involucró a 4.002 escolares

tailandeses —de 4 a 11 años— de una provincia donde circulan las cuatro cepas del virus (serotipo 1, 2, 3 y 4) a quienes se les aplicaron tres dosis de la vacuna tetravalente recombinante de virus vivos atenuados.

Fueron asignados para la vacunación 2669 individuos y un grupo control de 1333. El análisis de los resultados mostró una eficacia de 61,2% contra el virus del dengue tipo 1; de 81,9% contra el tipo 3; y de 90% contra el tipo 4. El serotipo 2 (59%) mostró una eficacia baja, estadísticamente no significativa(64).

Conclusiones

El dengue actualmente es una amenaza global, endémico en muchos países de la región de las Américas de comportamiento estacional.

Provoca epidemias primordialmente en la época de lluvias que conllevan a millonarias pérdidas económicas que países en vías de desarrollo de las Américas no pueden darse el lujo de despilfarrar.

Se han desarrollado nuevos métodos de detección para realizar el diagnóstico precoz de la enfermedad viral pero que aún no son suficientes.

Si bien las vacunas de nueva generación están en proceso de ensayos clínicos y los resultados muestran ser prometedores, la prevención con participación comunitaria como un elemento clave en el control, son la mejor solución. En adición a esto la integración de programas verticales y horizontales, donde se vinculen un grupo de estrategias y políticas de Estado que van desde presupuestar recursos económicos para el uso de métodos de control larvario hasta el mejoramiento del suministro de agua y los servicios de salud son los pilares fundamentales en el control de esta entidad viral.

Agradecimientos

Mi agradecimiento especial a María Guadalupe Guzmán PhD. y Susana Vázquez PhD. por su gran apoyo.

Referencias Bibliográficas

1. Sabin, A. B. (1952): Research on dengue during World War II. *Am J Trop Med Hyg* 1(1): 30-50.
2. Gubler, D. J. (1998): Dengue and dengue hemorrhagic fever. *Clin Microbiol Rev* 11(3): 480-96.
3. Guzmán, M. G., Halstead, S. B., Artsob, H., Buchy, P., Farrar, J., Gubler, D. J., Hunsperger, E., Kroeger, A., Margolis, H. S., Martinez, E., Nathan, M. B., Pelegrino, J. L., Simmons, C., Yoksan, S. y Peeling, R. W. (2010): Dengue: a continuing global threat. *Nat Rev Microbiol* 8(12 Suppl): S7-S16.
4. Wichmann, O., Gascon, J., Schunk, M., Puente, S., Siikamäki, H., Gjørup, I., Lopez-Velez, R., Clerinx, J., Peylerl-Hoffmann, G., Sundoy, A., Genton, B., Kern, P., Calleri, G., de Gorgolas, M., Muhlberger, N. y Jelinek, T. (2007): Severe dengue virus infection in travelers: risk factors and laboratory indicators. *J. Infect. Dis.* 195(8): 1089-96.
5. WHO (1997): Dengue Hemorrhagic Fever. Diagnosis, treatment, prevention and control. Geneva 1-84.
6. Arias, C. F., Preugschat, F. y Strauss, J. H. (1993): Dengue 2 virus NS2B and NS3 form a stable complex that can cleave NS3 within the helicase domain. *Virology* 193(2): 888-99.
7. Guzmán, M. G. y Kouri, G. (2008): Dengue haemorrhagic fever integral hypothesis: confirming observations, 1987-2007. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 102(6): 522-3.
8. Mairuhu, A. T., Wagenaar, J., Brandjes, D. P. y Van Gorp, E. C. (2004): Dengue: an arthropod-borne disease of global importance. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*.
9. Mendez, A. y González, G. (2006): [Abnormal clinical manifestations of dengue hemorrhagic fever in children]. *Biomedica* 26(1): 61-70.
10. Russell, P. K., Brandt, W. E. y Dalrymple, J. M. (1980): Chemical and antigenic structure of flaviviruses. En: R.W. Schlesinger (ed.), *The Togaviruses: biology, structure, replication*. pp. 503-529. Academic Press: New York
11. Trent, D. W., Monath, T. P., Bowen, G. S., Vorndam, A. V., Cropp, C. B. y Kemp, G. E. (1980): Variation among strains of St. Louis encephalitis virus: basis for a genetic, pathogenetic, and epidemiologic classification. *Ann N Y Acad Sci* 354:219-37.
12. Barth, O. M. (1999): Ultrastructural aspects of the dengue virus (flavivirus) particle morphogenesis. *J Submicrosc Cytol Pathol* 31(3): 407-12.
13. WHO (1997): Dengue Hemorrhagic Fever. Diagnosis, treatment, prevention and control. Geneva 1-84.
14. PAHO (1994): Dengue and Dengue Hemorrhagic Fever in the Americas: Guidelines for Prevention and Control. Scientific Publication, Pan American Health Organization 548.
15. Deen, J., Lum, L., Martinez, E. y Tan, L. H. (2009): Clinical management and delivery of clinical services. En: TDR/WHO (ed.), *Dengue Guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control*: Geneva.
16. Heinz, F. X., Allison, S. L., Stiasny, K., Schalich, J., Holzmann, H., Mandl, C. W. y Kunz, C. (1995): Recombinant and virion-derived soluble and particulate immunogens for vaccination against tick-borne encephalitis. *Vaccine* 13(17): 1636-42.
17. Lum, L., Hung, N. T., Kalayanarooj, S., Martinez, E., Farrar, J., Harris, E., Coelho, I. C., Rizzo, N., Weber, M., Horstick, O. y Carai, S. (2006): Research needs related to dengue case management in the health system. TDR/Scientific Working Group, Geneva, Switzerland. TDR/SWG/08. 1-5 October. 86-90.
18. Perera, R. y Kuhn, R. J. (2008): Structural proteomics of dengue virus. *Current Opinion in Microbiology* 11:369-377.
19. WHO (2010): Clinical Dengue Classification. WHO Dengue Guideline.
20. Lindenbach, B. D. y Rice, C. M. (2001): Flaviviridae: The Viruses and Their Replication. En: D.M. Knipe y P.M. Howley (eds.), *Fields Virology*. pp. 991-1042. Lippincott Williams & Wilkins: London-New York-Tokyo.
21. Rice, C. M. (1996): Flaviviridae: The Viruses and Their Replication. En: B.M. Fields (ed.), *Virology*. pp. 931-960. Lippincott-Raven: Philadelphia-New York.

22. Halstead, S. B., Larsen, K., Kliks, S., Peiris, J. S., Cardosa, J. y Porterfield, J. S. (1983): Comparison of P388D1 mouse macrophage cell line and human monocytes for assay of dengue-2 infection-enhancing antibodies. *Am J Trop Med Hyg* 32(1): 157-63.
23. Rothman, A. L., Kurane, I. y Ennis, F. A. (1996): Multiple specificities in the murine CD4+ and CD8+ T-cell response to dengue virus. *J. Virol.* 70(10): 6540-6.
24. Crabtree, M. B., Kinney, R. M. y Miller, B. R. (2005): Deglycosylation of the NS1 protein of dengue 2 virus, strain 16681: Construction and characterization of mutant viruses. *Arch. Virol.* 150(4): 771-86.
25. Mangada, M. M., Ennis, F. A. y Rothman, A. L. (2004): Quantitation of dengue virus specific CD4+ T cells by intracellular cytokine staining. *J Immunol Methods* 284(1-2): 89-97.
26. Condit, R. C. (2001): Principles of Virology. En: D.M. Knippe y P.M. Howley (eds.), *Fields Virology*. Fourth edition ed. Lippincott Williams & Wilkins: London-New York-Tokyo.
27. Wengler, G. (1993): The NS 3 nonstructural protein of flaviviruses contains an RNA triphosphatase activity. *Virology* 197 (1): 265-73.
28. Falgout, B., Pethel, M., Zhang, Y. M. y Lai, C. J. (1991): Both nonstructural proteins NS2B and NS3 are required for the proteolytic processing of dengue virus nonstructural proteins. *J. Virol.* 65(5): 2467-2475.
29. Chen, Y. C. y Wang, S. Y. (2002): Activation of terminally differentiated human monocytes/macrophages by dengue virus: productive infection, hierarchical production of innate cytokines and chemokines, and the synergistic effect of lipopolysaccharide. *J. Virol.* 76(19): 9877-87.
30. Guzmán, M. G., Kouri, G. y Halstead, S. B. (2000): Do escape mutants explain rapid increases in dengue case-fatality rates within epidemics? *Lancet* 355(9218): 1902-3.
31. Clyde, K., Kyle, J. L. y Harris, E. (2006): Recent advances in deciphering viral and host determinants of dengue virus replication and pathogenesis. *J. Virol.*
32. Egloff, M. P., Benarroch, D., Selisko, B., Romette, J. L. y Canard, B. (2002): An RNA cap (nucleoside-2'-O)-methyltransferase in the flavivirus RNA polymerase NS5: crystal structure and functional characterization. *Embo J* 21(11): 2757-68.
33. Medin, C. L., Fitzgerald, K. A. y Rothman, A. L. (2005): Dengue virus nonstructural protein NS5 induces interleukin-8 transcription and secretion. *J. Virol.* 79(17): 11053-61.
34. Basu, A. y Chaturvedi, U. C. (2008): Vascular endothelium: the battlefield of dengue viruses. *FEMS Immunol Med Microbiol* 53(3): 287-99.
35. Talarmin, A., Labeau, B., Lelarge, J. and Sarthou, J. L. (1998): Immunoglobulin A-specific capture enzyme-linked immunosorbent assay for diagnosis of dengue fever. *J Clin Microbiol* 36(5): 1189-92.
36. Anderson, R. (2003): Manipulation of cell surface macromolecules by flaviviruses. *Adv. Virus. Res.* 59:229-74.
37. Guzmán, M. G., Mune, M. and Kouri, G. (2004): Dengue vaccine: priorities and progress. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2 (6): 895-911.
38. Deauvieau, F., Sanchez, V., Balas, C., Kennel, A., A, D. E. M., Lang, J. y Guy, B. (2007): Innate immune responses in human dendritic cells upon infection by chimeric yellow-fever dengue vaccine serotypes 1-4. *Am J Trop Med Hyg* 76(1): 144-54.
39. Ng, M. L. y Lau, L. C. (1988): Possible involvement of receptors in the entry of Kunjin virus into Vero cells. *Arch. Virol.* 100 (3-4): 199-211.
40. Innis, B. L., Nisalak, A., Nimmannitya, S., Kusalerdchariya, S., Chongswasdi, V., Suntayakorn, S., Puttisri, P. y Hoke, C. H. (1989): An enzyme-linked immunosorbent assay to characterize dengue infections where dengue and Japanese encephalitis co-circulate. *Am J Trop Med Hyg* 40(4): 418-27.
41. Vázquez, S., Pérez, A. B., Ruiz, D., Rodríguez, R., Pupo, M., Calzada, N., González, L., González, D., Castro, O., Serrano, T. y Guzmán, M. G. (2005): Serological markers during Dengue 3 primary and secondary infections. *J. Clin. Virol.* 33(2): 132-137.
42. Randolph, V. B. y Stollar, V. (1990): Low pH-induced cell fusion in flavivirus-infected *Aedes albopictus* cell cultures. *J. Gen. Virol.* 71(Pt 8): 1845-50.
43. Guzmán, M. G., Rosario, D. y Kouri, G. (2006): Diagnosis of dengue virus infection. En: M. Kalitzky y P. Borowski (eds.), *Molecular Biology of the flavivirus*. pp. 191-223. Horizon Bioscience: Norfolk
44. Bartschlag, R. y Miller, S. (2008): Molecular aspects of Dengue virus replication. *Future Microbiol* 3:155-65.
45. Groen, J., Velzing, J., Copra, C., Balentien, E., Deubel, V., Vorndam, V. y Osterhaus, A. D. (1999): Diagnostic value of dengue virus-specific IgA and IgM serum antibody detection. *Microbes Infect* 1(13): 1085-90.
46. Chambers, T. J., Hahn, C. S., Galler, R. y Rice, C. M. (1990): Flavivirus genome organization, expression, and replication. *Annu. Rev. Microbiol.* 44:649-88.
47. Ríos-Escalier, H.C.: Respuesta de anticuerpos IgA en pacientes con infección primaria y secundaria a virus Dengue 3. 2011. Tesis de Maestría. Ciudad de La Habana: Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kouri".
48. Welsch, S., Miller, S., Romero-Brey, I., Merz, A., Bleck, C. K., Walther, P., Fuller, S. D., Antony, C., Krijnse-Locker, J. y Bartschlag, R. (2009): Composition and three-dimensional architecture of the dengue virus replication and assembly sites. *Cell Host Microbe* 5(4): 365-75.
49. Guzmán, M. G. and Kouri, G. (2004): Dengue diagnosis, advances and challenges. *Int J Infect Dis* 8(2): 69-80.
50. Monath, T. P. y Heinz, F. X. (1996): Flaviviruses. En: B.N. Fields (ed.), *Virology*. pp. 961-1034. Lippincott-Raven: Philadelphia-New York.
51. Rosario, D., Álvarez, M., Díaz, J., Contreras, R., Rodríguez, R., Vázquez, S. y Guzmán, M. G. (1998): Reacción en cadena de la polimerasa para la detección rápida y determinación del serotipo de virus del dengue en muestras clínicas. [Polymerase chain reaction for rapid detection and serotyping of dengue virus in clinical samples]. *Rev Panam Salud Pública* 4(1): 1-5.
52. Vorndam, V., Kuno, G. y Rosado, N. (1994): A PCR-restriction enzyme technique for determining dengue virus subgroups within serotypes. *J Virol Methods* 48(2-3): 237-44.
53. Gurukumar, K. R., Priyadarshini, D., Patil, J. A., Bhagat, A., Singh, A., Shah, P. S. y Cecilia, D. (2009): Development of real time PCR for detection and quantitation of Dengue Viruses. *Virol*

J 610.

54. Buchy, P. y Peeling, R. (2009): Laboratory diagnosis and diagnostic test. En: TDR/OMS (ed.), Dengue guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control. Third Edition ed
55. Guzmán, M. G. y Vázquez, S. (2002): Apuntes sobre el diagnóstico del laboratorio del virus dengue. Rev. Cub. Med. Trop. 54 (3): 180-188.
56. Clarke, D. H. y Casals, J. (1958): Techniques for hemagglutination and hemagglutination inhibition with arthropodborne viruses. Am J Trop Med Hyg 7561-573.
57. PAHO (1994): Dengue and Dengue Hemorrhagic Fever in the Americas: Guidelines for Prevention and Control. Scientific Publication, Pan American Health Organization 548.
58. Guzmán, M. G., Kouri, G., Bravo, J., Soler, M. y Martínez, E. (1991): Sequential infection as risk factor for dengue hemorrhagic fever/dengue shock syndrome (DHF/DSS) during the 1981 dengue hemorrhagic Cuban epidemic. Mem Inst Oswaldo Cruz 86(3): 367.
59. Kuno, G., Gomez, I. y Gubler, D. J. (1991): An ELISA procedure for the diagnosis of dengue infections. J Virol Methods 33(1-2): 101-13.
60. Sang, C. T., Cuzzubbo, A. J. y Devine, P. L. (1998): Evaluation of a commercial capture enzyme-linked immunosorbent assay for detection of immunoglobulin M and G antibodies produced during dengue infection. Clin Diagn Lab Immunol 5(1): 7-10.
61. Vázquez, S., Lemos, G., Pupo, M., Ganzon, O., Palenzuela, D., Indart, A. y Guzmán, M. G. (2003): Diagnosis of dengue virus infection by the visual and simple AuBioDOT immunoglobulin M capture system. Clin Diagn Lab Immunol 10(6): 1074-7.
62. Ríos-Escalier, H.C.: Dengue y Dengue Hemorrágico en Bolivia. 1ra ed., p 30-39. 2013.
63. Hombach, J. (2007): Vaccines against dengue: a review of current candidate vaccines at advanced development stages. Rev Panam Salud Pública 21(4): 254-60.
64. Sabchareon A, Wallace D, Sirivichayakul C, Limkittikul K, Chanthavanich P, Suvannadabha S, et al. Protective efficacy of the recombinant, live-attenuated, CYD tetravalent dengue vaccine in Thai schoolchildren: a randomised, controlled phase 2b trial. Lancet. (2012) Nov 3;380(9853):1559-67.

Cite este artículo como: Ríos-Escalier HC, Basagoitia A. DENGUE: Una Alarma Mundial. Ad Astra. 2014; 5 (1): 18-27.