

Revisiones

Dengue/Fiebre Hemorrágica del Dengue: La Emergencia de un Problema de Salud Global

El Dengue y la fiebre hemorrágica del Dengue (DHF) son ocasionadas por uno de los cuatro serotipos virales del género *Flavivirus* estrechamente relacionados, pero antigénicamente distintos (DEN-1, DEN-2, DEN-3, y DEN-4) (1). La infección con uno de estos serotipos no brinda inmunidad protectora cruzada, por lo tanto las personas que viven en un área endémica pueden tener cuatro infecciones de Dengue durante sus vidas. El Dengue es primariamente una enfermedad urbana de los trópicos y los virus que lo ocasionan se mantienen en un ciclo que involucra a humanos y al *Aedes aegypti*, un mosquito doméstico que pica de día, y prefiere alimentarse de humanos. La infección con un serotipo del virus del Dengue puede producir un espectro de enfermedad clínica que va desde un síndrome inespecífico viral a una enfermedad hemorrágica severa y mortal. Los factores de riesgo importantes para la DHF incluyen la cepa y el serotipo del virus involucrado, así como también la edad, condición inmune y predisposición genética del paciente.

Las primeras epidemias informadas de fiebre de dengue ocurrieron en 1779-1780 en Asia, Africa y América del Norte; la casi simultánea ocurrencia de brotes sobre tres continentes indicaron que estos virus y su mosquito vector han tenido una distribución a través del mundo en los trópicos por más de 200 años. Durante la mayor parte de este tiempo, la fiebre del dengue se consideró una enfermedad benigna, no fatal de visitantes de los trópicos. Generalmente había intervalos largos (10-40 años) entre epidemias importantes, principalmente porque los virus y su mosquito vector sólo podrían ser transportados entre centros poblacionales via navegación en embarcaciones.

Una pandemia global del dengue iniciada en el sudeste de Asia después de la segunda guerra mundial, se ha intensificado durante los últimos 15 años. Las epidemias ocasionadas por los múltiples serotipos (hiperendemicidad) son más frecuentes, la distribución geográfica del virus del dengue se ha expandido y la DHF ha surgido en la región del Pacífico y las Américas (1,2). En el sudeste asiático, la DHF epidémica apareció primero en el decenio de 1950, pero por 1975 llegó a ser una causa principal de hospitalización y muerte entre niños en muchos países. En el decenio de 1980, la DHF comenzó una segunda expansión en Asia cuando Sri Lanka, India y las Islas Maldive tuvieron sus primeras epidemias importantes de DHF; Pakistán informó la primer epidemia de fiebre del dengue en 1994. Las recientes epidemias en Sri Lanka e India se asociaron con múltiples serotipos del virus del dengue, pero DEN-3 fue predominante y genética-

mente distinto de los virus DEN-3 aislados anteriormente de personas infectadas en esos países (3).

Después de una ausencia de 35 años, la epidemia de fiebre del dengue ocurrió tanto en Taiwan como en la República Popular China, en el decenio de 1980. La República Popular China tuvo una serie de epidemias ocasionadas por los cuatro serotipos y su primer epidemia importante de DHF, fue ocasionada por DEN-2, informada en la Isla de Hainan en 1985 (4). Singapur también tuvo un resurgimiento del dengue/DHF desde 1990 a 1994 después de un exitoso programa de control que había prevenido la transmisión importante por más de 20 años (5). En otros países de Asia donde la DHF es endémica, las epidemias han llegado a ser progresivamente más grandes en los últimos 15 años.

En el Pacífico, los virus del dengue fueron reintroducidos a principios del decenio de 1970 después de una ausencia de más de 25 años. La actividad epidémica ocasionada por los cuatro serotipos se ha intensificado en años recientes con epidemias importantes de DHF en varias islas (6).

Debido a la pobre vigilancia del dengue en Africa, sabemos que la epidemia de fiebre del dengue ocasionada por los cuatro serotipos ha aumentado dramáticamente desde 1980. La mayor actividad ha ocurrido en el este Africano y las epidemias importantes fueron informadas por primera vez en Seychelles (1977), Kenya (1982, DEN-2), Mozambique (1985, DEN-3), Djibouti (1991-92, DEN-2), Somalia (1982, 1993, DEN-2) y Arabia Saudita (1994, DEN-2) (1,6, CDC, datos inéditos). La DHF epidémica no se ha informado en Africa ni en Medio Oriente, pero casos esporádicos clínicamente compatibles con DHF se han informado desde Mozambique, Djibouti y Arabia Saudita (CDC, datos inéditos).

La emergencia del dengue/DHF como un problema importante de salud pública ha sido muy dramática en la región estadounidense. En un esfuerzo para prevenir la fiebre amarilla urbana, que es transmitida también por *Ae. aegypti*, la Organización Panamericana de Salud organizó una campaña que erradicó a *Ae. aegypti* de la mayoría de los países del Centro y Sudamérica en las décadas de 1950 y de 1960. Como resultado, el dengue epidémico ocurrió sólo esporádicamente en algunas islas Caribeñas durante este período. El programa de erradicación de *Ae. aegypti*, que se interrumpió oficialmente en los Estados Unidos en 1970, gradualmente se deterioró en otras partes y estas especies comenzaron a reinfestar los países de los que se había erradicado.

En 1995, la distribución geográfica de *Ae. aegypti* fue similar a la anterior al programa de erradicación (Figura 1).

En 1970, sólo el virus DEN-2 estuvo presente en las Américas, aunque DEN-3 puede haber tenido una distribución focal en Colombia y Puerto Rico (7). En 1977, DEN-1 fue introducido y causó importantes epidemias a lo largo de la región, durante un período de 16 años (7). DEN-4 fue introducido en 1981 y causó epidemias de difusión similar (7). También en 1981, una nueva cepa de DEN-2 del sudeste de Asia causó la primera epidemia importante de DHF en las Américas (Cuba) (7). Esta cepa se ha esparcido rápidamente a lo largo de la región y ha ocasionado brotes de DHF en Venezuela, Colombia, Brasil, Guyana Francesa, Surinám y Puerto Rico. Por 1995, 14 países en la región Americana habían informado casos de DHF confirmados (Figura 2) y DHF es endémica en muchos de estos países.

El virus DEN-3 recientemente reapareció en las Américas después de una ausencia de 16 años. Este serotipo fue primero detectado en asociación con un episodio de dengue/DHF en 1994 en Nicaragua (8). Casi simultáneamente, DEN-3 fue confirmado en Panamá y, a principios de 1995, en Costa Rica (8, CDC, datos inéditos). En Nicaragua, un número considerable de DHF fueron asociados con la epidemia, que fue ocasionada aparentemente por DEN-3. En Panamá y Costa Rica, los casos fueron clásicos de fiebre del dengue.

Los datos de secuencia génica del envelope viral de cepas DEN-3 aisladas en Panamá y Nicaragua han mostrado que esta nueva cepa de virus estadounidense DEN-3 fue probablemente una introducción reciente desde Asia, ya que es genéticamente distinta de la cepa de DEN-3 encontrada anteriormente en las Américas, pero es idéntica a la del serotipo de virus DEN-3 que ocasionó importantes epidemias de DHF en Sri Lanka e India en la década de 1980 (R.Lanciotti, datos inéditos). La nueva cepa DEN-3 y la susceptibi-

lidad de la población en los trópicos americanos, sugiere que DEN-3 se esparcirá rápidamente a lo largo de la región y probablemente será la mayor causa de epidemias de dengue/DHF en el futuro próximo.

El dengue es la enfermedad viral más importante transmitida por mosquitos que afecta a humanos; su distribución global es comparable al de la malaria y se estima en unos 2,5 billones de personas viven en áreas con riesgo de transmisión epidémica (Figura 3). Cada año ocurren diez millones de casos de fiebre del dengue y, dependiendo del año, hasta cientos de miles de casos de DHF. La tasa de caso-fatalidad de la DHF en la mayoría de los países está cerca del 5%: la mayoría de los casos mortales son entre niños.

Hay un pequeño pero importante riesgo para los brotes de dengue en Estados Unidos continental. Dos mosquitos vectores competentes, *Ae. aegypti* y *Aedes albopictus*, están presentes y, bajo ciertas circunstancias, cada uno podría transmitir el virus del dengue. Este tipo de transmisión ha sido detectado dos veces en los últimos 15 años en el sur de Tejas (1980 y 1986) y se ha asociado con epidemias de dengue en el norte de México (7). Además, numerosos virus son introducidos anualmente por viajeros que vuelven de áreas tropicales donde los virus del dengue son endémicos. Desde 1977 a 1994, un total de 2.248 casos sospechosos de dengue importado fueron informados en los Estados Unidos (9, CDC, datos inéditos). Aunque algunos especímenes recolectados no fueron adecuados para el diagnóstico de laboratorio, los datos preliminares indican que 481 (21%) casos fueron confirmados como dengue (9, CDC, datos inéditos). Otros muchos casos probablemente no son informados cada año porque la vigilancia en los Estados Unidos es pasiva y confía en los médicos para reconocer la enfermedad, averiguar sobre la historia de viaje del paciente, obtener muestreos diagnósticos apropiados e informar el caso. Estos datos resaltan el hecho que en el sur de Tejas y el sudeste de Estados

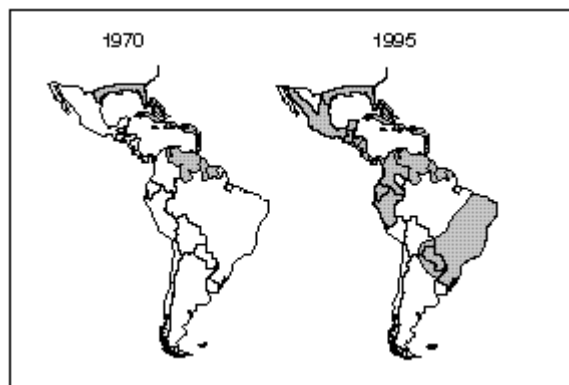


Figura 1. Distribución de *Aedes aegypti* (áreas sombreadas) en las Américas en 1970, al final del programa de erradicación del mosquito y en 1995.

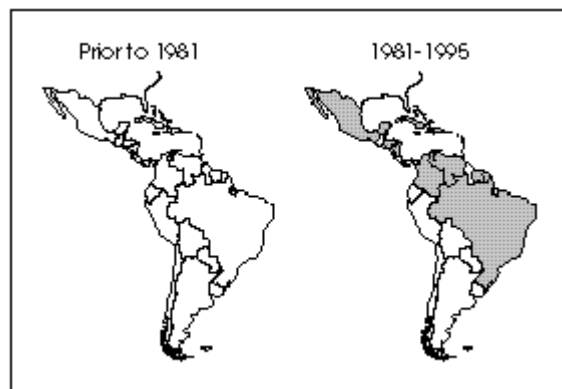


Figura 2. Países en América con Fiebre hemorrágica confirmada por laboratorio (áreas sombreadas), antes de 1981 y de 1981 a 1995.

Unidos, donde *Ae. aegypti* se encuentra, están en riesgo de transmisión del dengue y para la ocurrencia de brotes esporádicos.

Las razones para esta dramática emergencia global del dengue/DHF como un problema importante de salud pública son complejos y no bien entendidos (10). Sin embargo, varios factores importantes pueden identificarse. Primero, el control efectivo del mosquito es virtualmente inexistente en la mayoría de los países endémicos del dengue. Un énfasis considerable, en los pasados 20 años, se ha puesto en insecticidas de ultra-bajo-volumen rociados al espacio para el control del mosquito adulto; un enfoque relativamente ineficaz para controlar al *Ae. aegypti*. Segundo; han ocurrido cambios demográficos globales importantes, los más importantes han sido la urbanización incontrolada y el crecimiento de la población concurrente. Estos cambios demográficos han resultado en un subnormal alojamiento y en la provisión de agua inadecuada, alcantarillado y sistemas de manejo de desperdicios, todos los cuales incrementan la densidad de población de *Ae. aegypti* y facilita la transmisión de enfermedades mantenidas por *Ae. aegypti*. Tercero; el aumento de los viajes por avión brindan el mecanismo ideal para transportar el virus del dengue entre la población de centros de los trópicos, resultando en un cambio constante del virus del dengue y de otros patógenos. Finalmente, en la mayoría de los países la infraestructura de salud pública se ha deteriorado. Los recursos financieros y humanos limitados y la competencia con otras prioridades han resultado en una «mentalidad de crisis» con énfasis en implementar los también llamados métodos de control de la emergencia, con respecto a epidemias más bien que sobre programas crecientes para prevenir la transmisión epidémica. Este enfoque ha sido particularmente pernicioso para el control del dengue porque, en la mayoría de los países, la vigilancia es muy inadecuada; el sistema para detectar el aumento de transmisión normalmente se confía de informes médicos locales, quienes frecuentemente no consideran al

dengue en sus diagnósticos. Como resultado, antes de ser detectada una epidemia, frecuentemente ha alcanzado o pasado el pico de transmisión.

No hay ninguna vacuna disponible contra el dengue. Recientemente, sin embargo, una vacuna a virus atenuado ha sido desarrollada en Tailandia. Estas vacunas fueron seguras e inmunogénicas cuando se dieron en diversas formulaciones, incluyendo una vacuna de cuádruple valencia para los cuatro serotipos virales del dengue. Desafortunadamente, restan todavía por iniciarse los ensayos de eficacia en voluntarios humanos. La investigación también está siendo conducida para desarrollar una segunda generación de vacuna a virus recombinante; los virus de Tailandia atenuados son usados como un templado. Sin embargo, una vacuna efectiva contra el dengue para el uso público no estará disponible por 5 a 10 años.

Las perspectivas para revertir la reciente tendencia al aumento de actividad epidémica y a la expansión geográfica del dengue no son prometedoras. Las nuevas cepas y serotipos del virus del dengue probablemente continuarán introduciéndose en muchas áreas donde las densidades de población de *Ae. aegypti* están en niveles altos. Sin una nueva tecnología disponible para el control del mosquito, en los últimos años, las autoridades de salud pública han enfatizado la prevención de la enfermedad y el control del mosquito mediante esfuerzos comunitarios para reducir las fuentes de crías de larvas (11). Aunque este enfoque probablemente será efectivo a largo plazo, es improbable que incida en la transmisión de enfermedad en el futuro próximo. Debemos, por lo tanto, desarrollar sistemas de vigilancia mejorados y proactivos, basados en laboratorio que puedan brindar una pronta advertencia de una epidemia inminente de dengue. Al menos, los resultados de la vigilancia pueden alertar al público para su accionar y a los médicos para diagnosticar y tratar adecuadamente los casos de dengue/DHF.

Duane J. Gubler y Gary G. Clark

National Center for Infectious Diseases Centers for Disease Control and Prevention Fort Collins, Colorado, y San Juan, Puerto Rico, USA

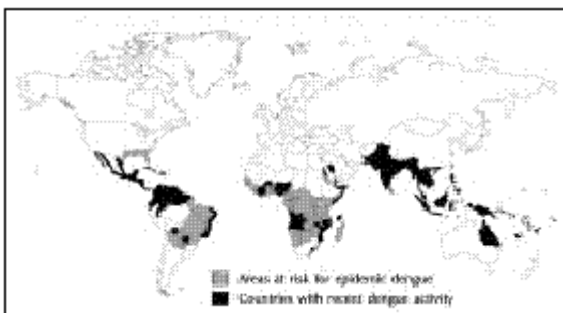
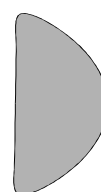


Figura 3. Distribución mundial del virus del Dengue y su mosquito vector *Aedes aegypti* en 1995.



Referencias

1. Gubler DJ. Dengue. In: *Epidemiology of arthropod-borne viral disease*, Monath TPM, editor. Boca Raton (FL): CRC Press, 1988:223-60.
2. Halstead SB. The XXth century dengue pandemic: need for surveillance and research. *Rapp Trimestr Statist Sanit Mondo* 1992;45:292-8.
3. Lanciotti RS, Lewis JG, Gubler DJ, Trent DW. Molecular evolution and epidemiology of dengue-3 viruses. *J Gen Virol* 1994;75:65-75.

4. Qiu FX, Gubler DJ, Liu JC, Chen, QQ. Dengue in China: a clinical review. *Bull WHO* 1993;71:349-59.
5. Anonymous. The dengue situation in Singapore. *Epidemiol Bull* 1994;20:31-3.
6. Gubler DJ. Dengue haemorrhagic fever: a global update [Editorial]. *Virus Information Exchange News*. 1991;8:2-3.
7. Gubler DJ. Dengue and dengue haemorrhagic fever in the Americas. In: WHO, Regional Office for SE Asia, New Delhi, Monograph. SEARO 1993;22:9-22.
8. Centers for Disease Control and Prevention. Dengue type 3 infection—Nicaragua and Panama, October-November 1994. *MMWR* 1995;44:21-4.
9. Rigau-P rez JG, Gubler DJ, Vorndam AV, Clark GG. Dengue surveillance—United States, 1986-1992. *MMWR* 1994;43:7-19.
10. Gubler DJ, Trent DW. Emergence of epidemic dengue/dengue hemorrhagic fever as a public health problem in the Americas. *Infect Agents Dis* 1994;2:383-93.
11. Gubler DJ, Clark GG. Community-based integrated control of *Aedes aegypti*: a brief overview of current programs. *Am J Trop Med Hyg* 1994;50:50-60.