



**TEMA:**  
TEMA:

**DENGUE,**  
DENGUE

**2-11-2020**

**NOMBRE DEL ALUMNO: MUSSOLINI MACNEALY PAZ.**

**NOMBRE DEL DOCENTE: SAMUEL ESAÚ FONSECA FIERRO.**

**MATERIA: EPIDEMIOLOGIA LL.**

**NOMBRE DE LA ESCUELA: UNIVERSIDAD DEL SURESTE.**

**SEMESTRE: 3RO PARCIAL: 3ER PARCIAL.**

**CARRERA: MEDICINA HUMANA.**



# “DENGUE”.

El dengue es una infección vírica transmitida por la picadura de las hembras infectadas de mosquitos del género *Aedes*. Hay cuatro serotipos de virus del dengue (DEN 1, DEN 2, DEN 3 y DEN 4). Se transmite a las personas por la picadura del mosquito portador de la enfermedad.

## ***Epidemiología:***

Antes de 1970, solo nueve países habían sufrido epidemias de dengue grave. Ahora, la enfermedad es endémica en más de 100 países de las regiones de África, las Américas, el Mediterráneo Oriental, Asia Sudoriental y el Pacífico Occidental. Las regiones más gravemente afectadas son las Américas, Asia Sudoriental y el Pacífico Occidental. En 2008, en las regiones de las Américas, Asia Sudoriental y Pacífico Occidental se registraron en conjunto más de 1,2 millones de casos, y en 2015, más de 3,2 millones (según datos oficiales presentados por los Estados Miembros a la OMS). En fecha reciente el número de casos notificados ha seguido aumentando. En 2015, se notificaron 2,35 millones de casos tan solo en la Región de las Américas, de los cuales más de 10 200 casos fueron diagnosticados como dengue grave y provocaron 1181 defunciones. Además de que el número de casos aumenta a medida que la enfermedad se propaga a nuevas zonas, se están produciendo brotes epidémicos de carácter explosivo. Europa ya se enfrenta con la posibilidad de brotes de dengue ya que la transmisión local se notificó por vez primera en Francia y Croacia en 2010, y se detectaron casos importados en otros tres países europeos. En 2012, un brote de dengue en el archipiélago de Madeira (Portugal) ocasionó más 2000 casos, y se registraron casos importados en otros 10 países europeos, además de Portugal continental. Entre los viajeros que regresan

de países de ingresos bajos y medianos, el dengue constituye la segunda causa de fiebre diagnosticada tras el paludismo.

En 2015, en Delhi (India) se registró el peor brote desde 2006, con más de 15 000 casos. La isla de Hawái, en el estado homónimo de los Estados Unidos de América, se vio afectada en 2015 por un brote con 181 casos, y la transmisión continúa en 2016. Se han seguido registrando casos en estados insulares del Pacífico: Fiji, Tonga y Polinesia francesa.

El año 2016 se caracterizó por grandes brotes de dengue en todo el mundo. La Región de las Américas notificó más de 2 380 000 casos ese año, y solo en Brasil hubo poco menos de 1 500 000 casos, es decir, cerca de tres veces más que en 2014. En la región se notificaron asimismo 1032 muertes por dengue. En la Región del Pacífico Occidental, en 2016 se notificaron más de 375 000 casos, 176 411 de ellos en Filipinas y 100 028 en Malasia, cifras que representan una carga similar a la de años anteriores en ambos países. Las Islas Salomón declararon un brote con más de 7000 casos sospechosos. En la Región de África, Burkina Faso notificó un brote localizado con 1061 casos probables. En 2017 hubo una reducción significativa del número de casos de dengue notificados en las Américas: de 2 177 171 en 2016 a 584 263 en 2017, lo que representa una reducción del 73%. Los únicos países en los que se registró un aumento de los casos en 2017 fueron Aruba, Panamá y Perú. En 2017 también se registró una reducción del 53% en el número de casos de dengue grave. En el periodo posterior al brote de Zika (después de 2016) ha habido una disminución de los casos de dengue, pero todavía se desconocen los factores implicados en ella. En varios países de la Región del Pacífico Occidental se notificaron brotes de dengue, así como la circulación de los serotipos DENV-1 y DENV-2.

Tras un descenso del número de casos en 2017-18, en 2019 se está observando un fuerte aumento. En la Región del Pacífico Occidental, el aumento del número de

casos se ha observado en Australia, Camboya, China, República Democrática Popular Lao, Malasia, Filipinas, Singapur y VietNam, mientras que se han notificado casos por DEN-2 en Nueva Caledonia, y por DEN-1 en la Polinesia francesa. En la Región de África también se han notificado brotes en el Congo, Côte d'Ivoire y Tanzania. También se ha observado un aumento del número de casos en varios países de la Región de las Américas. Se calcula que cada año son hospitalizadas 500 000 personas con dengue grave, cuya tasa de letalidad estimada es del 2,5%. No obstante, muchos países la han reducido a menos del 1%, y la tasa de letalidad mundial ha disminuido en un 28% entre 2010 y 2016, gracias a que el tratamiento de los casos ha mejorado de forma significativa con la creación de capacidad en los países.

**Fisiopatología:** Existen varias teorías para explicar la fisiopatología del dengue.

**1.- Inmunopotenciación mediada por anticuerpos:** Esta teoría 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- $\gamma$  en los monocitos y los 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.

**2.- Hipótesis alterna o complementaria:** Plantea que la entrada viral a la célula blanco por medio de los receptores Fc- $\gamma$  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- $\alpha$  e IFN- $\gamma$  y, como consecuencia, se crea un ambiente ideal que fomenta la replicación viral. Estas teorías sentaron las bases para plantear que la fiebre hemorrágica del dengue complicado es más común en las infecciones secundarias que en las primarias. Durante la infección por dengue hay una respuesta aberrante de linfocitos T, lo que explica el daño tisular con citólisis y la inflamación que ocurren en estos pacientes producidos por un elevado número de células T. 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 anti-inflamatorias, como IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  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- $\alpha$ , IL-6 y otros factores solubles que afectan la permeabilidad vascular. Las células T pierden su capacidad citolítica ante la presencia del virus, lo que explica el retraso en la eliminación del mismo y podría explicar las manifestaciones clínicas que durante 12 días los autores observaron en casos hospitalizados durante 2012 en la Provincia de Villa Clara; también durante una infección heteróloga por el virus del dengue es posible que solo se active una pequeña subpoblación de células T que serocruzan lo que unido a la individualidad del ser humano con su repertorio de receptores de células T específico, podría explicar la gran variabilidad en la presentación de la enfermedad posterior a una infección secundaria. Los pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida y dengue que se estudiaron no se complicaron a pesar de tener niveles de CD4 por debajo de 150. Durante la infección por dengue la carga viral está disminuida porque una proteína no estructural del virus del dengue reduce la expresión de CD4 en la superficie de las células T e inhibe la infección y la replicación del virus de la inmunodeficiencia humana. El primer foco de infección en el hospedero, después

de la picadura por el mosquito infectado, es la piel. Desde allí, la infección se disemina a los nódulos linfáticos regionales, dando lugar a la viremia primaria. 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.

**3.- Sistema inmune:** la infección por virus del dengue ocurre por la picadura de un mosquito a través de la epidermis y la dermis, se infectan las células inmaduras de Langerhans (células dendríticas epidermales) y los queratinocitos. Las células infectadas migran del sitio de la infección hacia los nódulos linfáticos, se reclutan los macrófagos y los monolitos, que se convierten en células blancos 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. 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, mientras que las CD cercanas son estimuladas y producen la mayoría de los mediadores relacionados con los procesos de respuesta inflamatoria del hospedero. 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.

**4.- 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 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.

**5.- Células endoteliales:** el tropismo del dengue en las células endoteliales (CE) es controversial, las CE no tienen receptores Fc- $\gamma$ , por lo que no hay complejos inmunes y la presencia del virus en estas células solo se podría explicar por pinocitosis. 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 observó 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, 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. La unión del NS1 con su anticuerpo específico podría contribuir al derrame selectivo en el pulmón. Los casos complicados para los autores de este trabajo presentaban un derrame seroso en el pulmón y ascitis con hepatomegalia, incluso con plaquetas normales en algunos casos, lo que se explica por las alteraciones en el funcionamiento del endotelio capilar por posible apoptosis. 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.

En Cuba una observación realizada en las epidemias de 1981-1999 dio lugar a una nueva hipótesis relacionada a 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 el 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.

### ***Manifestación clínica (signo y síntomas):***

**1.- Fiebre del dengue o dengue clásico:** La infección asintomática y la fiebre indiferenciada son las manifestaciones más comunes del virus del dengue y representa 50%- 80% de los casos. La enfermedad tiene un período de incubación de dos a siete días, comienza de forma característica con fiebre de aparición brusca, escalofríos, mialgias intensas que explican la denominación popular de “fiebre quebrantahuesos”. Los pacientes pueden referir también artralgias, pero sin verdadera artritis detectable. La anorexia es característica y puede haber náuseas e incluso vómitos. La cefalea es frecuente y en ocasiones intensa y va acompañada de fotofobia y dolor retro orbitario. Los signos físicos son mínimos y suelen reducirse a la inyección conjuntival y a los dolores con la palpación de los músculos o del epigastrio. La duración de los síntomas es bastante variable, pero en general es de dos a cinco días, con una evolución bifásica en algunos casos. El espectro de la enfermedad varía desde las formas subclínicas hasta las causantes de incapacidad

transitoria. Entre otros hallazgos menos constantes se encuentra un exantema maculopapuloso. Puede haber epistaxis, que no indica necesariamente una diátesis hemorrágica. Se sabe o se sospecha que algunas veces se producen en unos pocos casos una meningitis aséptica. Aunque en algunos casos pueden existir faringitis o signos radiológicos de infiltrados pulmonares, estos virus no son patógenos respiratorios importantes. El diagnóstico diferencial comprende la leptospirosis anictérica, las rickettsiosis y los primeros estadios de otros síndromes febriles en general. La enfermedad acaba con una recuperación completa, aunque se han descrito algunos casos con astenia y otros síntomas inespecíficos persistentes.

**2.- Dengue hemorrágico:** Es el caso de fiebre del dengue más la tendencia hemorrágica, evidenciada por cualquiera de las siguientes: a) Prueba de torniquete positiva, b) petequias, c) equimosis, d) sangrados a nivel de las mucosas, e) hematemesis o melena, f) trombocitopenia igual o menor a 100,000 unidades por microlitro y g) evidencia de escape de plasma secundario al aumento de la permeabilidad capilar que se pone de manifiesto por parámetros laboratoriales o estudios de imagen (derrame pleural o ascitis). La fiebre del dengue hemorrágico es la manifestación más severa de la infección por el flavivirus del dengue, donde las células del sistema mononuclear fagocítico y las células dendríticas son las células blanco primordiales; así como las células de Langerhans localizadas en la piel son permisivas para la infección y es probable que sean las células blanco en etapas muy tempranas luego de la picadura del mosquito infectado.

**3.- Síndrome de choque por dengue:** El criterio para diagnosticar esta complicación vascular se basa en la falla circulatoria caracterizada por pulso rápido y débil, alteración en la presión menor o igual a 20 mmHg e hipotensión, habitualmente se presenta dos a cinco días después del comienzo de la fiebre típica del dengue, secundario al trasudado de líquido extracelular hacia las cavidades principales del organismo (pleural, pericárdica y peritoneal) y puede acompañarse

del exantema maculopapuloso que muchas veces aparece en la fiebre del dengue y dengue hemorrágico. El período de choque dura sólo uno o dos días y la mayoría de los pacientes responde enseguida a una vigilancia estrecha con oxigenoterapia y administración de soluciones cristaloides o en casos graves, de coloides. La mortalidad asociada a dengue hemorrágico es alta con un índice de 16% y aumenta significativamente entre 50 a 80% con el estado de choque.

**En general los síntomas son:** los síntomas del dengue, conocido comúnmente como “tracazo” o “fiebre quebrantahuesos”, aparecen después de un periodo de 4 a 7 días, se presentan como:

- Fiebre
- Dolor de huesos
- Dolor de cabeza intenso (en la frente)
- Dolor de ojos (que se incrementa al moverlos)
- Erupción en la piel (parecida al sarampión)
- Náuseas
- Vómito
- Insomnio
- Prurito (comezón)
- Falta de apetito
- Dolor abdominal

**En casos graves:**

- Hemorragia
- Convulsiones a causa de la fiebre
- Deshidratación severa

***Diagnostico:***

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. Para 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 anti-dengue 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. Y Caso confirmado: Paciente sospechoso con laboratorios de resultados positivos para dengue: PCR, cultivo – serologías pareadas. Y hemograma completo.

### **Tratamiento:**

No existe un tratamiento específico para la fiebre del dengue. Se suministran líquidos si hay signos de deshidratación. El paracetamol (Tylenol) se utiliza para tratar la fiebre alta.

Evite tomar ácido acetilsalicílico (*aspirin*), ibuprofeno (Advil, Motrin) y naproxeno (Aleve). Estas pueden incrementar los problemas de sangrado.

### **Profilaxis:**

Al ser una enfermedad nacida de los mosquitos, lo más simple es prevenir las picaduras de mosquito. Muchas organizaciones sugieren lo siguiente para protegerse del dengue:

- Usar camisas de manga larga y pantalones largos.
- Ponerle repelente, como permetrina, a la ropa.
- Usar repelente de mosquitos.
- Considerar usar redes de mosquitos si se va a estar en áreas con muchos mosquitos.
- Asegurarse de tener puertas y ventanas cerradas para evitar que los mosquitos entren a lugares cerrados.
- Evitar áreas con agua estancada. Especialmente en momentos del día con gran actividad de mosquitos como el amanecer o el atardecer.

***Bibliografía en formato APA:***

1.- Alexandra. A. T. Ricardo. V. F. (2019) Titulo: Dengue infection: presentation and relevance of platelet activating factor on evolution of critical fase, Revista: Revista Médica Sinergia Vol: 4, Pagina: 11.

