

Infecciones por arbovirus

Antonio Carlos Jaramillo T. M. D., MSC

Instituto de Virología, Universidad El Bosque Bogotá DG. Colombia

Hay muchos virus que pueden ser transmitidos de los animales al hombre por vectores artrópodos. De estos 400 o más virus, apenas 100 se sabe que causan enfermedad en el hombre y de ellos unos 40 causan síndromes clínicos graves, como Fiebre Amarilla, Dengue y Encefalitis Equinas.

Síndromes Clínicos por Arbovirus

Los Arbovirus están ampliamente distribuidos en todo el mundo y son especialmente abundantes en las regiones tropicales y subtropicales, donde con mucha frecuencia causan infecciones subclínicas o "fiebres inespecíficas". Los cuadros clínicos de importancia producidos por Arbovirus, se pueden incluir dentro de uno de los siguientes tipos de síndromes.

1. Fiebre, artralgias, mialgias y exantema. En este grupo la enfermedad prototipo es la Fiebre Dengue. Son similares, las fiebres Chicungunya, O'nyong nyong, Ross River, Sindbis, Oeste del Nilo, por Flebotomus, Oropuche, Valle del Rift y De Colorado por garrapatas.

2. Fiebre hemorrágica con miocarditis, hepatitis y nefritis. La enfermedad prototipo es la Fiebre Amarilla. Son similares: La Fiebre Hemorrágica Dengue, Chicungunya, de Kyasanur, de Omsk y de Crimea.

3. Fiebre con Encefalitis. La enfermedad prototipo, es la Encefalitis Equina Venezolana (E.E.V.). Son similares clínicamente aunque su ecobiología es distinta: Encefalitis Equina del Este (E.E.V.) y del Oeste (W.E.E.); de San Luis; de California, Rusa Vernoestival, B. Japonesa, de Powassan; del Oeste del Nilo, Australiana y Encefalomielitis Ovina (Louping ill).

El Dengue es una enfermedad febril, aguda, con un período de incubación que oscila entre 1 y 1/2 semanas y un período de estado, de aproximadamente 1 semana. La enfermedad cursa característicamente con cefalea intensa y de predominio frontal, dolores oculares a la movilización en parte baja de los muslos y región lumbosacra, que origina uno de sus nombres más populares "Fiebre quebrantahuesos".

Es común la irritación de la mucosa gástrica, que se manifiesta por náuseas y vómito, a veces con

Correspondencia: Antonio Carlos Jaramillo T. M. D., MSc., E.M.L. Director, Instituto de Virología, Universidad El Bosque; Tel:6331368 ext 211. Santa Féde Bogotá, Colombia, S. América. E-mail:carajato@hotmail.com

fasciculaciones de grupos musculares como deltoides y escaleno.

La Fiebre es bifásica, frecuentemente no sobrepasa de los 38 a 38.5 C y generalmente tiene una caída, sin desaparecer, alrededor del 3° y 5° días de iniciado el cuadro constitucional, cuando es frecuente que aparezca un brote. Este brote es eritematoso, máculo - papular, se generaliza, en aproximadamente 18 a 24 horas; puede ser pruriginoso y tan fugaz que no dure sino unas horas. Lo común es que persista 1 a 2 días y que sea centrípeto.

El Dengue Hemorrágico, es un síndrome en el cual además de los signos y síntomas del Dengue, se presentan fiebre alta, fenómenos hemorrágicos y hepatomegalia con o sin falla circulatoria (Shock). Para configurar el diagnóstico de Dengue Hemorrágico, debe demostrarse objetivamente un aumento de la permeabilidad capilar y anormalidades en la hemostasia, porque un caso de fiebre con hemorragia no necesariamente es un caso de Dengue hemorrágico.

El Dengue Hemorrágico puede dividirse en dos grupos: con shock o Síndrome shock del Dengue (DSS) y Dengue Hemorrágico sin shock o FHD simplemente. De acuerdo a la severidad y tipo de las manifestaciones hemorrágicas y los trastornos hematológicos así como de la presión arterial, se pueden además distinguir 4 grados (I - IV). Para explicar la fisiopatología del Dengue hemorrágico, una primera hipótesis, propone un cambio en la virulencia del virus, el cual ha venido mutando progresivamente hasta la aparición de cepas más agresivas y capaces de producir la FHD, como parte de un ciclo continuo que va desde las afecciones asintomáticas hasta FHD con shock. Una segunda teoría propone la aparición de la PHD cuando hay infección por virus del Dengue y otros Arbovirus como Chicungunya. Finalmente, se ha propuesto un mecanismo inmunológico para explicar la fisiopatología de la PHD.

Según esta teoría que se apoya en estudios de pacientes, de primates y en estudios in vitro, los virus del Dengue infectan predominante o exclusivamente a los fagocitos mononucleares. Cuando ocurre una infección de tipo secundario (la que se presenta dentro de los 6 meses de haber sufrido una primoinfección, por un serotipo diferente del virus Dengue) o de tipo primario en un niño que ha recibido pasivamente de su madre anticuerpos neutralizantes, estos anticuerpos humorales o citofílicos, sirven como receptores específicos para el virus.

La potenciación de la infección así lograda, hace que se dañen más monocitos de los que ordinariamente afecta el virus. Además, hace que los monocitos afectados o atacados inmunológicamente, liberen una mayor cantidad de sustancias vasoactivas y activadores del sistema del complemento. Esta teoría por supuesto, no descarta la posibilidad que otros mecanismos que también producen hemorragia y vasodilatación, participen en la fisiopatología de la FHD, como se discute en la conferencia, por ejemplo relacionados con la IgE.

Los virus del Dengue, pertenecen a la familia Flaviviridae, contienen RNA de cadena simple, tiene 1.50 nm de diámetro y simetría icosaédrica. Se conocen cuatro variantes antigénicas de este virus, diferenciables por IHA, Fijación de Complemento y Neutralización, que se denominan Dengue 1, 2, 3 y 4. Recientemente se han definido genotipos dentro de los serotipos por técnicas de Biología Molecular.

Complicaciones y grupos de mayor riesgo. El riesgo de padecer la enfermedad, está directamente relacionada con la presencia de sus vectores (varias especies de *Aedes*) y el riesgo de complicaciones con la presencia de patología previa en el paciente, así como con el tipo de enfermedad clínica desarrollada y el virus de Dengue que la causa. En general la Fiebre Dengue es de buen pronóstico y raras complicaciones. El Dengue Hemorrágico,

de pronóstico reservado y más frecuentes complicaciones.

Diagnósticos diferenciales

Fiebre Dengue: Rubéola, Sarampión. Exantemas por enterovirus no poliomielíticos, Tifoidea, Escarlinata, Malaria, Mononucleosis infecciosa, Toxicodermias, Influenza, Hepatitis Viral anictérica.

Dengue Hemorrágico: Fiebre Amarilla, Hepatitis Viral, Fiebres hemorrágicas por Arbovirus y Arenavirus (especialmente Chicungunya y O'nyong nyong), Malaria, Meningococcemia, Septicemia, Shock séptico.

Laboratorio. El diagnóstico etiológico por laboratorio, se puede hacer por aislamiento del virus a partir del escobillonaje, o gargarismos faríngeos; o de la sangre del paciente especialmente en los días que preceden y los dos que siguen a la aparición del brote. Este aislamiento relativamente fácil cuando el virus es Dengue 2 en ratones lactantes de 0 a 1 días de nacidos y además se puede hacer en células de varias líneas.

Se puede hacer también el diagnóstico de laboratorio por serología, en una muestra de sangre aguda y otra convalescente. Las técnicas más usadas son: IHA con glóbulos rojos de ganso. (Hay reacciones cruzadas con otros Flavivirus), Fijación de complemento y microneutralización (son más específicas).

El xenodiagnóstico utilizando zancudos, ha sido recientemente también introducido para el diagnóstico del Dengue con relativos buenos resultados. Se han desarrollado también algunas pruebas de tipo ELISA para anticuerpos G y M, con antígeno de captura y en los últimos años, técnicas para detección del RNA, como PCR, bDNA y NASBA.

Pronóstico, tratamiento y manejo

El pronóstico del Dengue es en general bueno. El de Dengue Hemorrágico, particularmente de las formas que cursen con *shock* es reservado y se empeora con la presencia de complicaciones. El tratamiento y manejo de Dengue sin complicaciones debe estar orientado al alivio de la sintomatología del paciente; a la vigilancia clínica y por laboratorio del mismo para prevenir, detectar y tratar oportunamente las complicaciones. Se recomienda el uso de acetaminofen a las dosis usuales en adultos y niños, como antipirético y analgésico acompañado de las medidas usuales para rebajar la temperatura y prevenir la deshidratación. La Aspirina y los salicilatos en general, están contraindicados por que favorecen la aparición de complicaciones hemorrágicas.

El tratamiento y manejo del Dengue Hemorrágico, debe estar orientado además del manejo de los síntomas, a la corrección de las hemorragias restituyendo lo que el paciente pierda; a la detección precoz de las complicaciones y en especial del shock.

El paciente debe hospitalizarse en un sitio donde se disponga de un laboratorio que pueda por lo menos realizar las pruebas mínimas hematológicas de coagulación (Hemoleucograma completo, sedimentación, plaquetas, torniquete, T. de sangría y coagulación). La hidratación debe hacerse por vía endovenosa, usando las soluciones hidratantes) y debe ser guiada por la evolución de los signos clínicos del paciente, por hematocrito y la sedimentación, especialmente y donde sea posible, por el ionograma (ojalá hechos por micrométodos). Los hipertensores así como los esteroides endovenosos y similares, no tienen indicación ni se ha probado que contribuyan a la mejoría o la supervivencia. La corrección de las complicaciones propias del shock, debe

hacerse de acuerdo al tipo (acidosis, hipocalcemia, etc.) y con control clínico y de laboratorio. No hay vacunas disponibles para uso clínico. No deben olvidarse las medidas dirigidas al control de vectores y en general al ambiente.

Epidemiología.

El Dengue y el Dengue Hemorrágico, se transmiten de un hombre a otro por la picadura de un zancudo del género *Aedes*. El *Aedes aegypti* y por lo menos otras 4 especies (*cooki*, *albopictus*, *polymensis* y el complejo *Scutellaris*) pueden también transmitir el virus. Ambas enfermedades son de predominio Urbano y en el caso del Dengue, se afectan más las mujeres que los hombres, posiblemente debido a que el vector es intradomiciliario, pica de día y no de noche. Los serotipos 1, 2, 3 y 4 se han aislado de Asia y Africa, en América recientemente. Se reconocen varios patrones epidemiológicos en la transmisión del virus del Dengue. Un patrón de epidemias intermitentes, que se interrumpe por disminución de las poblaciones susceptibles, o por la reducción de la población de zancudos.

Generalmente en esta situación, está circulando un serotipo del virus, la mayoría de los casos presentan el cuadro clínico característico de la enfermedad y es más frecuente en adultos. Este ha sido patrón epidemiológico en las del pacífico y sur de la Antillas en el último siglo, donde se han presentado periódicamente epidemias de la fiebre Dengue, por serotipos distintos del virus, inclusive en varias oportunidades transmitidos por especies de *Aedes* diferentes al *aegypti*.

Un segundo patrón es el observado en áreas endémicas como el Sudeste Asiático; donde permanente y simultáneamente están circulando varios serotipos que afectan la mayoría de las veces a los niños, causando síndromes febriles difíciles de reconocer como Dengue clínicamente. Además, en estas mismas áreas

aparecen esporádicos casos de fiebre Dengue en adultos no inmunes que llegan durante la estación lluviosa, época de máxima transmisión. Cuando en estas áreas se acumulan susceptibles, se alcanza un índice de infestación alto por el zancudo, o empieza a circular un nuevo serotipo del virus, aparece una situación de hiperendemia en la cual comienzan a ser frecuentes los casos de fiebre hemorrágica con o sin *shock*.

El Dengue ha sido endémico en las zonas tropicales y subtropicales en los últimos tres siglos. Los primeros informes de una enfermedad parecida a la Fiebre Hemorrágica con shock fueron hechos por Hardie en Brisbane, Queensland (Australia) hacia 1898. Previamente se habían presentado casos parecidos también en Queensland en 1888, 1891 y 1897. Sin embargo, la primera vez que se reconocieron casos hemorrágicos con muertes causadas por el virus del Dengue, fué en Atenas Grecia hacia 1928. Tal como la conocemos hoy, la fiebre hemorrágica Dengue apareció en 1953-54 en Filipinas, durante una epidemia en Manila, cuando se informaron 759 casos, la mayoría de los cuales fueron en niños de 2 a 15 años, presentándose una alta letalidad. Desde entonces cada año aparecen casos y epidemias cada 4, siendo lo común que la mayoría se presenten entre niños entre los 5 y los 9 años de edad (41.4%). Los virus aislados han sido los serotipos 2, 3 y 4.

Unos pocos casos de fiebre hemorrágica Dengue fueron diagnosticados en Bangkok, Thailandia, en 1958. Posteriormente en Vietnam, Camboya, Indonesia, Singapur, India y varias islas del sudeste Asiático, donde sigue apareciendo por lo menos un brote anual. Inicialmente en todas estas regiones las enfermedades estaban circunscrita a las áreas urbanas, pero recientemente se ha detectado en las localidades rurales. En esta zona se han aislado los 4 serotipos conocidos del virus de pacientes con Fiebre Hemorrágica con y sin *shock*.

La fiebre hemorrágica es una enfermedad en

expansión que llegó a hace varios años a América, en donde en el período 77-78 en las epidemias ocurridas en Jamaica y Puerto Rico se descubrieron casos. Posteriormente en el año de 1980 se han presentado grandes brotes como el de Cuba y otras Islas del Caribe, así como la parte norte de Suramérica, Centroamérica y recientemente Suramérica.

En Colombia, el *Aedes aegypti* y el Dengue se consideraron erradicados desde 1958 hasta 1971, más o menos 10 años después de iniciado el Programa Nacional de Control. Este Programa siguió las recomendaciones de la reunión efectuada en Buenos Aires Argentina en 1947, cuando se decidió iniciar un programa continental de erradicación del vector.

Pero aún en 1958 (cuando se declaró al país libre de *Aedes*), la meta no estaba completamente lograda pues en una zona cercana a Cucuta en el Departamento de Santander del Norte, persistía un pequeño foco de infestación. Además, los países vecinos como Venezuela, tenían problemas con el *Aedes*, pero no consideraron los programas de erradicación como prioritarios para el control de la Fiebre Amarilla y Dengue y mientras Colombia luchaba contra el zancudo, los vecinos se dedicaron a vacunar contra el virus amarílico.

Entre diciembre de 1971 y enero de 1972, fué detectada una epidemia de proporciones gigantescas en la costa Atlántica, que afectó según cálculos de San Martín y colaboradores entre 500 y más de 700.000 personas residentes en los 7 departamentos costeros y en los Santanderes. Inicialmente no se reconoció la enfermedad, pero luego se confirmó que era Dengue y estaban circulando los serotipos 2 y 3, los mismos que se encontraban en el Caribe desde 1969.

A partir de entonces se inició una progresiva y rápida reinfestación del país por el *Aedes* que ha comprometido además de la costa Atlántica, las cuencas de los grandes ríos, siguiendo

probablemente una ruta desde el Norte hasta el sur por los ríos Cauca y Magdalena, hasta ingresar al interior del país y los Llanos Orientales.

Para 1975 se comprobó que el zancudo había llegado al valle alto y medio del Magdalena, en febrero de 1976 se encontraba ya en Villavicencio y Florencia en el sur oriente y en algunas localidades alcanzaba índice de infestación de un 75%. Para noviembre de 1979, se desconocía informes oficiales de la situación del vector y de lo que realmente había pasado en el período 76-79, pero para fines de 1978 se habían detectado casos en los departamentos del Chocó y Valle, tradicionalmente libres del vector y de la enfermedad, pero con ecología favorable que ya para 1979 se confirmaron plenamente. Posteriormente se han seguido presentando periódicamente brotes en varios de los sitios ya mencionados, con la aparición del serotipo 4 en 1981 en la Costa Atlántica.

En la última parte del siglo XX, grandes migraciones de la población originados en conflictos y expansión de las fronteras agrícolas, algunos fenómenos climáticos como el llamado "fenómeno del Pacífico" y otros megacambios ocurridos en los 15 últimos años han ocasionado, que muchas enfermedades antes bajo control hallan reemergido.

El Dengue Clásico y las formas más graves de Dengue Hemorrágico como el Síndrome Shock del Dengue, son algunas de estas patologías. Ahora son un grave problema de salud en muchas partes del mundo, en especial las áreas tropicales y subtropicales donde se calculan por lo menos 100 millones de casos nuevos cada año y más de 35.000 de muertes por esta causa.

En Colombia de acuerdo con los informes del Ministerio de Salud, esta enfermedad se ha vuelto endoepidémica en todas las localidades ubicadas por debajo de los 1800 mts. sobre el nivel del mar y donde en los años 70 ocurrió una

reinfestación rápida por el *Aedes aegypti*, principal vector del virus en el mundo y único demostrado hasta hace poco en el país. En los últimos dos años (1998-99) se ha observado un aumento importante de los casos notificados y la aparición de nuevas áreas comprometidas tanto con casos de Dengue (FD), como

de Dengue Hemorrágico (FHD).

Tres de los serotipos del virus se ha aislado y aunque no se ha demostrado recientemente, se espera en cualquier momento la aparición del serotipo 3, presente en varios países vecinos.

REFERENCIAS

- Jaramillo T., C. y J. de los Ríos O. 1979. Dengue y Fiebre Amarilla en Antioquía. Bol. Epidemiol. S.S.S.A. 4 (5-6): 66.
- Jaramillo T.C. Fisiopatología de la Fiebre Hemorrágica del Dengue. Act. Med. Col. 5 (2) Suplemento A. Abr, May, Jun, 1980. 166-168.
- Jaramillo, A. C., S. García, M. García, L. E. Velásquez y M.P. Pineda. Evaluación en muestras colombianas de posibles interferencias por anticuerpos IgM en la prueba cubana UMELISA-DENGUE igM. Rey. ECM. 2(1): 57-64, 1995.
- Jaramillo T., A.C., G. Alvarez y R. Granados. Dengue y Dengue Hemorrágico en Colombia desde la Colonia hasta 1995. Tribuna Médica. 93 (9):1-10, 1996.
- Anderson-R; Wang-S; Osiowy-C; Issekutz-AC Activation of endothelial cells via antibody-enhanced dengue virus infection of peripheral blood monocytes. J Virol. 1997 Jun; 71(6): 4226-32
- Rico-Hesse-R; Harrison-LM; Salas-RA; Tovar-D; Nisalak-A; Ramos-C; Boshell-J; de-Mesa-MT; Nogueira-RM; da-Rosa-AT Origins of dengue type 2 viruses associated with increased pathogenicity in the Americas. Virology. 1997 Apr 14; 230(2): 244-51
- Guzman-MG; Vazquez-S; Martínez-E; Alvarez-M; Rodríguez-A; Kouri-G; de-los-Reyes-J; Acevedo-F Dengue in Nicaragua, 1994: reintroduction of serotype 3 in the Ameilcas. Bol-Oficina-Sanit-Panam. 1996 Aug; 121(2): 102-10
- Gubler-DJ; Clark-GG Dengue/dengue hemorrhagic fever: the emergence of a global health problem. Emerg-Infect-Dis. 1995 Apr-Jun; 1(2): 55-7.
- Rosen-L Dengue hemorrhagic fever. Bull-Soc-Pathol-Exot. 1996; 89(2): 91-3; discussion 93-4
- Cobra-C; Rigau-Perez-JG; Kuno-G; Vomdam-V. Symptoms of dengue fever in relation to host immunologic response and virus serotype, Puerto Rico, 1990-1991.
- Makino-Y; Tadano-M; Saito-M; Maneekarn-N; Sittisombut-N; Sirisanthana-V; Poneprasert-B; Fukunaga-T. Studies on serological cross-reaction in sequential flavivirus infections. Microbiol-Immunol. 1994; 38(12): 951-5
- Morita-IC; Maemoto-T; Honda-S; Onishi-K; Murata-M; Tanaka-M; Igarashi-A Rapid detection of virus genome from imported dengue fever and dengue hemorrhagic fever patients by direct polymerase chain reaction. J Med-Virol. 1994 Sep;44(1):54-8
- Immunopathologic mechanisms of dengue hemorrhagic fever and dengue shock syndrome. Arch-Virol Suppl. 1994; 9: 59-64
- Martinez-E; Guzman-MG; Valdes-M; Soler-M; Kouri-G Dengue fever and hemorrhagic dengue in infants with a primary infection. Rev-Cubana-Med-Trop. 1993; 45(2): 97-101
- Miguez B. M. J.; Jaramillo A.C.; Palmer C.J.; Shor Posner G.; Velásquez L.S.; Lai H., Baum M. Total Immunoglobulin E levels and Dengue Infection on San Andrés Island, Colombia. Clin. and Diag. Lab. Immunol. 6(4): 1-4, 1999.
- Giraldo, G.P Cuevas, H Pabón, J.D., Padilla, J.D. Comportamiento del Dengue clásico asociado a la temperatura superficial del mar como indicador del ciclo ENOS en Colombia, 1980-1998. 4(21): 322-327, 1999.