

# **Dengue hemorrágico: Nuevos aspectos epidemiológicos y fisiopatológicos**

**FERNANDO ROSSO S. M.D., MSc.**  
Facultad de Salud. Universidad del Valle, Cali-Colombia

La reciente emergencia y propagación del Dengue Hemorrágico (DH) en las Américas ha sido asunto de preocupación para las entidades sanitarias mundiales. Los esfuerzos para el control de esta enfermedad dependerán de la comprensión de la patogenicidad de los virus del dengue y sus dinámicas de transmisión.

Desde 1981 en Cuba, cuando ocurre la primera epidemia de DH en América, se han presentado brotes epidémicos en casi toda Centroamérica y en Sudamérica: México, Guatemala, Nicaragua, El Salvador, Honduras, República Dominicana, Puerto Rico, Guyana Francesa, Venezuela, Colombia, Brasil, Ecuador y Perú.

En Colombia, desde 1990 se han presentado brotes epidémicos de DH en diferentes partes de la geografía nacional, con una tendencia endémica durante los dos últimos años en algunas partes como la ciudad de Cali.

La preocupación para las entidades de salud pública de no poder controlar la actual situación, es la de llegar a una circunstancia hiperendémica para el DH como ocurre en el sudeste asiático.

En los últimos 20 años ha aumentado la propagación del principal vector transmisor, el *aedes aegypti*, con el subsecuente riesgo de propagación del DH en las Américas. La aparición de otros vectores eficientes para la transmisión de este virus como el *aedes albopictus* en Brasil, hace que se deba tener un sistema de vigilancia entomológica permanente.

Recientes conceptos sobre la transmisión trans-ovárica del virus del dengue en los mosquitos, y el impacto que tiene la infección viral en el comportamiento de la alimentación de la hembra de *A. aegypti*, son algunos de los avances en el conocimiento de la interacción entre el vector y el virus.

En los últimos años los estudios de epidemiología molecular han asociado ciertos tipos genéticos del virus con epidemias de dengue severo (dengue hemorrágico y síndrome de choque del dengue - DH/SCD), lo cual haría pensar en la existencia de cepas con una mayor virulencia. La comparación de la secuencia de los nucleótidos de la región del gene que codifica por la proteína de envoltura E y la proteína no estructural NS1, muestra dos evoluciones y orígenes geográficos diferentes. Se han descrito dos topotipos virales: el

asiático (más virulento) y el caribeño (menos virulento). La aparición del dengue hemorrágico en América podría estar relacionada con la introducción de dos diferentes genotipos del dengue-2. Análisis filogenéticos sugieren que estos genotipos virales se originaron en el sudeste asiático, y han ido desplazando al virus nativo.

El ingreso de estos nuevos virus se piensa que fue a través de Cuba, donde ocurrió la primera epidemia de DH, luego de haber tenido dengue por más de 10 años. Estos genotipos asiáticos se han aislado en Cuba, Venezuela, Colombia, México y Brasil.

Nuevos hallazgos han adelantado el entendimiento de la fisiopatología del DH/SCD. Se ha especulado que las células endoteliales son el blanco en la patogénesis del DH, pero hay poca evidencia que asocie al virus directamente con la alteración de la función de las células endoteliales. En el laboratorio la infección directa del virus dengue no produce alteración en la función endotelial. Este virus modula al parecer la función de las células endoteliales por una vía indirecta, posiblemente por una ruta intermediaria de TNF-alfa liberada por los monocitos infectados. Se encuentra un desbalance entre la expresión de receptores de superficie de TNF y la actividad de TNF-alfa de las células endoteliales. Además se presenta una expresión endotelial aumentada de VCAM-1 e ICAM-1. Esto puede explicar la adhesión al endotelio de los neutrófilos y plaquetas. El uso experimental de ACS anti-TNF disminuye este efecto.

La respuesta de los linfocitos T citotóxicos virus-específicos es importante en la génesis del DH, en respuesta generalmente a las proteínas virales E, NS1 y NS3. La proteína NS1 de den-2 genera anticuerpos a epítopes comunes al fibrinógeno, plaquetas y células endoteliales, lo mismo que a moléculas de adhesión.

El fenómeno del acrecentamiento inmunológico de la infección (fenómeno por el cual la susceptibilidad de las células a infectarse por el virus se modifica por presencia de ACS contra dicho virus) ha estado relacionado en la génesis del DH. La producción anormal de IFN gamma por los linfocitos disfuncionantes aumentaría este fenómeno al facilitar la infección de más virus a los monocitos, al aumentar la expresión de las fracciones Fc de las inmunoglobulinas sobre la superficie de los monocitos.

Se piensa que la liberación de citoquinas y mediadores químicos causada por la activación de las células T y por la lisis mediada por linfocitos T citotóxicos de los monocitos infectados, lleva a un aumento de la permeabilidad capilar y hemorragias.

Algunas de estas citoquinas se ha demostrado que pueden producir supresión en la maduración de células de la línea mieloide, lo cual podría explicar en parte los hallazgos hematológicos.

Recientemente se ha demostrado que el virus dengue puede infectar directamente las plaquetas por la presencia de ACS previos para dengue. Este hallazgo puede explicar en parte la presencia de la trombocitopenia.

A pesar de los adelantos en el entendimiento de la enfermedad y su transmisión, no existen avances en la terapéutica. Los únicos experimentos clínicos bien realizados han sido los de uso de esteroides, sin un real beneficio. El uso de otras intervenciones ha sido anecdótico.

El desarrollo de vacunas ha sido lento; por la teoría del riesgo aumentado de DH por infecciones secundarias, se deben desarrollar vacunas tetravalentes para los cuatro serotipos.

El reto para los próximos años en dengue será el desarrollo y mejoramiento de las nuevas técnicas de control biológico del vector, las vacunas y la invención de ciertas intervenciones terapéuticas, así como el desarrollo de modelos de predicción de complicaciones en DH.