

# DENGUE Y DENGUE HEMORRAGICO UNA ENFERMEDAD CAUSADA POR DISFUNCION DE MACROFAGO

DR. JAVIER MOYA\*  
DR. LAYA HUN\* \*  
DR. MANUEL PIZA\* \*\*

## RESUMEN

**Introducción:** es una de las más importantes enfermedades transmitidas por artrópodos en el mundo.

**Etiología:** es producida por un virus ARN de la familia Flaviviridae.

**Incidencia:** aumenta dramáticamente, más de 100 millones de casos anuales en el mundo.

**Transmisión:** por piquete del mosquito *aedes-aegypti* de una persona infectada a una susceptible. Se multiplica en recipientes con agua estancada.

**Curso clínico:** el dengue clásico es de evolución benigna. El dengue hemorrágico y el dengue con síndrome de choque son las formas severas.

**Diagnóstico de laboratorio:** por aislamiento del agente o demostración de anticuerpos específicos.

**Fisiopatología:** las formas severas se deben a facilitación de la infección viral del macrófago por anticuerpos específicos.

**Conclusión:** a falta de tratamiento adecuado por las formas complicadas, la mejor medida preventiva es evitar la infección primaria.

## PALABRAS CLAVE:

Dengue clásico, dengue hemorrágico, características, fisiopatología, disfunción de macrófago, prevención.

## SUMMARY

**Introduction:** one of the most important diseases transmitted by arthropodes in the world.

**Etiology:** produced by an ARN virus on the Flaviviridae family.

**Incidence:** increasing dramatically, more than 100 million annual cases in the world.

**Transmission:** through the *aedes-aegypti* bite, from an infected person to a susceptible one. It proliferates in recipients with retained water.

**Clinical course:** classical type is benign. The FHD and

SCD types are quite severe.

**Laboratory diagnosis:** by isolation of the causal agent or demonstration of specific antibodies.

**Physiopathology:** severe types are due to facilitation of viral macrophage infection by specific antibodies.

**Conclusion:** Lacking adequate treatment for the severe types; the most effective prevention is avoiding primary infection.

## KEY WORDS:

Classical dengue, hemorrhagic dengue, physiopathology, macrophage, disfunction, prevention.

## INTRODUCCION

El dengue es una de las enfermedades más importantes de las transmitidas por artrópodos en el mundo, las epidemias implican una enfermedad muy severa, mortalidad y grandes pérdidas económicas en casi toda la región tropical.

Costa Rica es el último de los países centroamericanos que se vio afectado por diseminación de la epidemia de dengue en América Latina (1977-1994) - (Cuadros 1 y 2). Desde setiembre de 1993 hasta agosto de 1994, se han reportado más de 13.957 casos con 3 fallecimientos (1). No ha habido reportes de dengue hemorrágico.

La tasa de ataque en las zonas más afectadas es de 10.5-13.3 por 1000 habitantes. El virus aislado inicialmente fue dengue serotipo 1 (DEN-1), sin embargo, los últimos reportes del Ministerio de Salud, indican que los serotipos DEN-1, DEN-2, DEN-4 ya están circulando en el País (2).

## ETIOLOGIA

El agente etiológico del dengue es un virus ARN bien definido, clasificado en la familia Flaviviridae del cual existen cuatro serotipos 1-4. Son virus icosaédricos con envoltura, y un diámetro de 45-55 nm. Consta de tres proteínas estructurales: la proteína de la envoltura E; la proteína de la membrana M, y la proteína de Cápside C, además de codificar por siete proteínas no estructurales.

La proteína E es considerada como la importante en la

respuesta inmune por inducir anticuerpos neutralizantes. Sin embargo, todavía no están claros cuáles son los antígenos reconocidos por los linfocitos T, que puedan tener algún papel en la protección o en la patogénesis del Dengue Hemorrágico o Síndrome de Choque (SDH/SDC).

### INCIDENCIA Y TRANSMISION

Desde fines de la II Segunda Guerra Mundial la incidencia de dengue se ha incrementado dramáticamente por varias razones. El aumento en tráfico aéreo, la introducción de múltiples serotipos del virus en muchas partes del mundo, la urbanización en los trópicos, el descuido de efectivos programas del control de mosquitos y el deterioro en los programas de salud pública por problemas sociales y económicos, causas que la convierte en la arbovirosis más importantes de humanos en el mundo en términos de morbilidad y mortalidad (3. 4. 5. 6. 7. 8).

Es transmitida de una persona infectada a una susceptible por el piquete de un mosquito, el *Aedes aegypti*, de costumbre domiciliar y peridomiciliar, con un radio de vuelo muy corto y de actividad diurna. Se multiplica en recipientes con agua estancada, floreros, llantas usadas, y otros objetos domésticos que almacenan agua de lluvia. Las hembras se infectan al ingerir sangre de un humano infectado, el virus se replica en el mosquito en glándulas salivares y así vuelve al ser humano cada vez que el vector se alimenta; ya que permanece infectante el resto de su vida. La hembra deposita los huevecillos en la superficie del agua y el desarrollo embrionario completo se lleva de 2 - 5 días. Los huevecillos aguantan desecación por largos períodos, hasta 1 año (diapausa). Este es uno de los principales obstáculos para el control del vector. El mosquito pasa por cuatro etapas en su ciclo de vida: huevecillo, larva, pupa y adulto. El desarrollo a larva es de 2 - 3 días, y a pupa 5 - 10, hasta el adulto tarda dos semanas. Está presente en la mayor parte del territorio caribeño (Figura 1).

Otro mosquito vector del virus dengue es el *Aedes Albopictus*, de reciente ingreso a los Estados Unidos de Norte América, México y Brasil, por la importación de llantas del sudeste asiático (9).

Más de 100 millones de casos de dengue se estiman por año mundialmente, siendo la población infantil la más afectada por el dengue hemorrágico.

Se han reportado más de 3 millones de niños hospitalizados en las últimas tres décadas y más de 33000 muertes desde que se ha reconocido el síndrome en 1950 (3).

### CURSO CLINICO

El curso clínico de una infección por dengue puede variar desde una infección asintomática hasta las formas más severas de la enfermedad (Cuadro 3).

### DENGUE CLASICO

La fiebre del dengue clásico es la forma benigna de la en-

fermedad. Cinco a ocho días después del piquete del mosquito, el paciente desarrolla los síntomas (Cuadro 3).

### DENGUE HEMORRAGICO

La Fiebre hemorrágica del dengue y el Síndrome de Choque (FHD/SCD), son las manifestaciones severas de la infección (Cuadro 3) y pueden presentarse en dos poblaciones diferentes:

1.- Pacientes que ya tuvieron infección con alguno de los serotipos de Dengue y tienen anticuerpos circulantes.

2.- Niños menores de 1 años que nacieron de madres inmunes (Cuadro 4).

### DIAGNOSTICO DE LABORATORIO:

En una infección primaria por dengue, las pruebas hematológicas de laboratorio generalmente mantienen sus valores normales con pocas anomalías como una leve trombocitopenia.

Las anomalías hematológicas más comunes durante FHD/SCD son un aumento de más del 20% en el hematocrito (hemoconcentración), trombocitopenia y leve leucocitosis, tiempo de sangrado prolongado y descenso en tiempo de protrombina, niveles de fibrinógeno anormales y productos de fibrina aumentados. También pueden presentarse otras anomalías como: hipocomplementemia, elevaciones moderadas de transaminasas séricas, acidosis metabólica leve con hiponatremia e hipalbuminemia.

El diagnóstico de laboratorio de las infecciones por dengue depende básicamente del aislamiento del agente o la demostración de anticuerpos específicos (Cuadro 5).

**AISLAMIENTO:** Los virus del dengue se aíslan a partir de muestras de los pacientes (sangre principalmente) tomada en los primeros 4 días de iniciados los síntomas. Se inoculan en ratón lactante o cultivos celulares susceptibles (MK2 ó C6/36).

Recientemente se ha desarrollado la técnica de Reacción de Polimerasa en Cadena (PCR) para la detección de ácido nucleico viral tipo específico, directamente de la muestra.

**SEROLOGIA:** El diagnóstico etiológico se puede hacer tomando apropiadamente suero agudo y convaleciente o utilizando la técnica de captura de IgM, tomando una sola muestra de sangre después de seis días y hasta 90 días después del inicio del cuadro.

La sangre para pruebas convencionales se toma durante el período febril, preferiblemente antes del quinto día de enfermedad y un segundo suero dos semanas después.

El diagnóstico serológico dependerá de un aumento de cuatro veces o más en el título de anticuerpos demostrado por técnicas como inhibición de la hemaglutinación, fijación de complemento, ELISA, inmunofluorescencia o neutralización.

La presencia de IgM es consistente con infección reciente. Se puede detectar transitoriamente (1-3 meses) anticuerpo IgM específico de grupo.

### FISIOPATOLOGIA DL FHD / SCD:

Existen al momento dos hipótesis que explican la patogénesis de FHD / SCD. Una propuesta por Rozen (10), la cual sostiene que la severidad de la enfermedad depende de la variación en la virulencia del virus infectante (variación antigénica).

La segunda hipótesis (3), que es la más aceptada, sugiere una patogénesis mediada inmunológicamente en la cual hay una facilitación de la infección viral del macrófago por medio de anticuerpos.

Una segunda infección con un serotipo diferente no siempre causa FHD / SCD. Hay evidencia de que solo de un 2-10% desarrollan el cuadro. También está comprobada la coinfección de virus dengue en una persona durante las epidemias.

Kouri et al (11, 12, 13) presentan una lista de factores de riesgo que pueden explicar el desarrollo de FHD / SCD en algunas poblaciones más que en otras (Cuadro 6).

**FACILITACION DEPENDIENTE DE ANTICUERPOS EN FHD / SCD:** La facilitación inmunológica dependiente de anticuerpos es un detonante central para la patogénesis del FHD / SCD. Este fenómeno se ha descrito para otras virosis tales como fiebre amarilla (18).

El virus del dengue se replica en células de la línea monocítica-fagocítica. Se han detectado antígenos virales en macrófagos, histiocitos, células de Kupffer. Una infección primaria con el virus del dengue despierta respuesta inmune contra el serotipo específico; pero, además, estos anticuerpos reconocen y tiene reacción cruzada con los otros tres serotipos del grupo. Las concentraciones subneutralizantes de los anticuerpos contra un serotipo heterólogo (anticuerpos contra un serotipo diferente) se unen al virus, pero no lo neutralizan. El complejo IgG-virus se une al macrófago por medio del receptor para Fc en la superficie celular de modo que median la facilitación de la entrada del virus a su célula blanco (14).

En ausencia de anticuerpos la permisibilidad del macrófago a la infección viral es mucho menor.

Kliks y colaboradores (15), en un estudio prospectivo realizado en Bangkok con niños de escuela, demostraron la participación de los anticuerpos en la facilitación de la infección de monocitos humanos con virus DEN-2 in vitro. Para ello utilizaron suero de 41 niños seropositivos, que habían tenido una infección primaria con DEN-1. Al ser infectados con DEN-2, 32 de los niños desarrollaron infección secundaria asintomática y 9 desarrollaron un cuadro severo de dengue hemorrágico. La facilitación mediada por anticuerpos fue determinada cuantificando la producción de virus en los sobrenadantes de los cultivos de macrófagos normales, infectados con DEN-2 en presencia del suero no diluido (anterior a la infección secundaria) de cada niño (Figura 2).

El suero de los 32 años que tuvieron la infección secundaria asintomática, neutralizó el virus in vitro, mientras que solo 3 de los 9 niños con infección sintomática, lo hicieron. Por los resultados del estudio se demuestra que en un suero positivo se pueden encontrar anticuerpos neutralizantes (por lo tanto protectores) ó anticuerpos facilitadores (que aumentan el riesgo de una FHD / SCD), esto podría explicar el diferente comportamiento en una población durante un brote epidémico.

La experiencia cubana también aportó evidencia importante sobre la teoría de la facilitación mediada por anticuerpo (11, 12,13). En 1977 -1978 se produjo una epidemia de DEN-1 en la isla que afectó casi el 50% de la población de todas las edades. La mayoría de los casos fue leve, sin ninguna fatalidad. En 1981 se produce la entrada del DEN-2 al país y más de 30000 casos de FHD / SCD se presentaron con 157 muertes. Todos los casos eran previamente seropositivos, y tuvieron respuesta secundaria de anticuerpos.

Los niños entre 1 y 2 años no presentaron dengue hemorrágico; los menores de 1 año sólo los que nacieron de madre seropositiva. Los niños que ya habían estado expuestos al DEN-1 son los que presentaron la mayor tasa de mortalidad.

En Tailandia el riesgo de desarrollar FHD / SCD en una segunda infección va de 0,5 - 20% (16,18). Las personas que ya han tenido dos infecciones diferentes o más, no están a riesgo de desarrollar dengue hemorrágico ni síndrome de choque en una tercera o cuarta infección. Esto probablemente por una regulación mayor de la infección por la cantidad de anticuerpos neutralizantes que tienen reacción cruzada.

### PAPEL DE LA DISFUNCION DEL MACROFAGO:

una vez que los monocitos fagocíticos se infectan, la serie de eventos que se desencadenan por la respuesta inmune dirigida contra el macrófago infectado con dengue, activa el sistema de complemento con la consecuente liberación de sustancias vasoactivas que aumentan la permeabilidad vascular, salida de plasma, hemoconcentración y choque. La liberación de citocinas tales como el Factor de Necrosis Tumoral y la Interleucina-1 (IL-1) inducen más cambios en la permeabilidad y la hemodinamia, terminando en síndrome hemorrágico del dengue (17).

En las células endoteliales no se detectan ni partículas virales ni antígenos virales, por lo que no puede explicarse así el aumento en la permeabilidad capilar (18) ni por daño a la vasculatura durante la infección (21).

Estudios hechos en linfocitos T de bazo de rata (18) demuestran que una infección con DEN-2 induce a la producción de una linfocina, un factor citotóxico (FC) cuya acción dosis dependiente de liberación de histamina aumenta la permeabilidad capilar.

Se postula también la acción citotóxica del FC directa sobre el epitelio capilar. El estudio demostró que el aumento de la permeabilidad capilar inducido por FC puede blo-

quearse con pretatamiento con avil (antagonista de H1) y con ranitidina (antagonista de H2) (18).

La activación del sistema hemostático también ocurre debido a la síntesis de un producto inhibidor del factor activador del plasminógeno, inhibiendo así la fibrinolisis que implica una coagulación intravascular diseminada (19).

Hober (17) presenta evidencia reciente de que el modelo de Halstead de disfunción de macrófago presentado, es correcto, ya que demuestra altos niveles de TNF-1, IL-1 y IL-6 en pacientes con dengue en Tahiti. Los niveles más altos se observaron en pacientes con falla circulatoria y choque profundo.

El aumento en los niveles de TNF en pacientes con dengue, ya había sido demostrado también por Vitarana (20) y Yadav (21).

Thein y col. (22) demostraron que los sueros agudos de los pacientes con FHD / SDC contenían altos niveles de anticuerpos contra dengue del tipo de los fijadores de complemento IgG1, comparados con sueros similares de pacientes con Dengue clásico. Es conocido que una activación extensiva de complemento precede al inicio del choque en pacientes infectados con el virus y se producen los factores C3a y C5a; que podrían ser los responsables directa o indirectamente del aumento en la permeabilidad vascular aumentada y la coagulación intravascular diseminada que se observa en FHD / SDC.

Dhawan (23) demostró que la inoculación de virus dengue en cerebro de ratón produce la inducción de unas citocinas que fueron llamadas factor citotóxico y citocina.

La respuesta inmune celular también tiene una participación activa en el proceso a través de la activación de los linfocitos CD4+ (24,25). Estas células, después de ser activadas por la células presentadoras de antígeno, inician un proceso de eliminación inmunológica del macrófago infectado y liberan interferón gamma (26) y citocinas (27); las cuales son las responsables de aumentar receptores Fc en el macrófago; lo que, a su vez, permite mayor infección de la célula.

Estas clonas obtenidas de un paciente infectado con DEN-3 reaccionan con células T de memoria con especificidad de tipo y grupo y, además, tienen capacidad citotóxica contra células infectadas con virus dengue.

La inmunidad mediada por células es probablemente el mecanismo clave en la resolución de la infección por dengue.

También ha sido sugerido (28) que en una infección secundaria por dengue en un individuo que no tiene anticuerpos neutralizantes, se produce una respuesta booster en el paciente. Estos anticuerpos contra DEN-1 se unen a células que expresan antígeno en su superficie y dirigen un ataque selectivo de complemento destruyéndolas.

### CONCLUSION:

Ciertamente el mayor riesgo para desarrollar FHD/SCD es haber tenido una infección primaria con un serotipo de

dengue. No hay tratamiento adecuado que haya demostrado beneficio para aliviar el cuadro clínico. Como única medida preventiva: evitar la infección primaria. Mientras esperamos el desarrollo de una vacuna efectiva para lograr la prevención adecuada, el control del mosquito sigue siendo la única medida que debemos tomar con seriedad y efectividad.

### BIBLIOGRAFIA

MINISTERIO DE SALUD, COSTA RICA, 1994.

MINISTERIO DE SALUD, COSTA RICA, 1994.

HALSTEAD, S. B. "PATHOGENESIS OF DENGUE: CHALLENGES TO MOLECULAR BIOLOGY", IN SCIENCE 1988. 239- 476-481.

HALSTEAD, S. B. "THE XXTH CENTURY DENGUE PANDEMIC". WORLD HEALTH STAT, Q. 1992. 45 (2-3): 292-298.

GUBLER, D. J. KUNO, G., SATHER F. E. & WATERMAN H.S. AM J. TROP. MED. HYG. 1989. 78:235-238.

GUBLER, D. J. IN CURRENT TOPICS IN VECTOR RESEARCH VOL. III. 1988. (K. F. HARRIS ED.) PP 37-50. SPRINGER VERLAG. NEW YORK.

GUBLER, D. J. "AEDES AEGYPTI AND AEDES AEGYPTI BORNE DISEASE CONTROL IN THE 1990'S: TOP DOWN OR BOTTON UP." AM. J. TROP MED. HYG 1989. 40:571-578.

HENCHAL E. A. & R. PUTNAK. "THE DENGUE VIRUSES." CLIN. MICROBIOL. REV. 1990. 3 (4): 376-396.

CENTER FOR DISEASE CONTROL. "UPDATE. AEDES ALBOPICTUS INFESTATION. UNITED STATES, MÉXICO". MORB. MORT. WEEKLY REP. 1989. 38:445-446.

ROSEN, L., KHIN, M. M. U. T. "RECOVERY OF VIRUS FROM THE LIVER OF CHILDREN WITH FATAL DENGUE: REFLECTIONS ON THE PATOGENESIS OF THE DISEASE AND ITS POSSIBLE ANALOGY WITH THAT OF YELLOW FEVER." RES. VIROL. 1989. 140:351.

GUZMÁN, M. G., KOURI, G., MARTÍNEZ E. ET AL. "CLINICAL AND SEROLOGICAL STUDY OF CUBAN CHILDREN WITH DENGUE HEMORRHAGIC FEVER, DENGUE SHOCK SYNDROME" (DHF / DSS). BULL. PAN. AM. HEALTH. ORGAN. 1987. 21: 270.

KOURI, G., GUZMÁN, M. G., BRAVO, J. R. ET AL. "WHY DENGUE HEMORRHAGIC FEVER IN CUBA? AN INTEGRAL ANALYSIS". TRANS. R. SOC. TROP. MED. HYG. 1987. 81:821.

KOURI, G., GUZMÁN, M. G., BRAVO, J. R. ET AL. "DENGUE HEMORRHAGIC FEVER / DENGUE SHOCK SYNDROME: LESSONS FROM THE CUBA EPIDEMIC". 1981. BULL. WORLD, HEALTH ORGAN. 1989. 67: 375-380.

LITTAUA R., KURANE J. & ENNIS, F. A. "HUMAN IGG Fc RECEPTOR II MEDIATES ANTIBODY - DEPENDENT ENHACEMENT OF DENGUE VIRUS INFECTION". J. INMUNOL. 1990. 144: 3183 - 3186.

KLIKS, S., NISALAK, W., BRANDT, L. & BURKE, D. "ANTIBODY DEPENDENT

ENHANCEMENT OF DENGUE VIRUS GROWTH IN HUMAN MONOCYTES AS A RISK FACTOR FOR DENGUE HEMORRHAGIC FEVER". *AM. J. TROP. MED. HYG.* 1989. 40:441-451.

HALSTEAD, S. B. "DENGUE AND DENGUE HEMORRHAGIC FEVER". *CURRENT OPINION IN INFECTIOUS DISEASES*. 1990. 3:434-438.

HOBER, D. ET AL. *AM. J. TROP. MED. HYG.* "SERUM LEVELS OF TNF, IL-6 AND IL-1 BETA IN DENGUE INFECTED PATIENTS". *AM. J. TROP. MED. HYG.* 1993. 48 (3) 324-331.

KHANNA, M. CHATURVEDI, U. C., SHARMA M. C. ET AL. "INCREASED CAPILLARY PERMEABILITY MEDIATED BY A DENGUE VIRUS INDUCED LYMPHOKINE". *IMMUNOLOGY* 1990. 69:449.

KRISHNAMURTI, C. WAHL, L. M. ALVING B, M. "STIMULATION OF PLASMINOGEN ACTIVATOR INHIBITOR IN HUMAN MONOCYTES INFECTED WITH DENGUE VIRUS". *AM. J. TROP. MED. HYG.* 1989. 40: 102-107.

VITIRANA, T. ET AL. "ELEVATED TNF IN DF AND DHF". *CEYLON MED. J.* 1991. 36 (2): 63-65.

YADAV, M. ET AL. "DHF AND DSS: ARE THE TNF MEDIATED DISORDERS". *FEMS-MICROBIOL-IMMUNOL.* 1991. 4 (1):45-49.

THEIN, S. ET AL. "CHANGES IN LEVELS OF ANTIDENGUE VIRUS IGG SUBCLASSES IN PATIENTS WITH DISEASE VARYING SEVERITY". *J. MED. VIROL.* 1993. 40(2):102-106.

DHAWAN, R. ET AL. "DEPRESSION OF CHEMOLUMINESCENCE DURING DENGUE VIRUS INFECTION OF MICE: ROLE OF CYTOKINES". *INT. J. PATHOL.* 1993. 74(5): 455-561.

ZIVNY, J. ET AL. "DENGUE VIRUS SPECIFIC HUMAN CD4 CYTOTOXIC T LYMPHOCYTES GENERATED IN SHORT TERM CULTURE". *VIRAL IMMUNOL.* 1993. 6 (2):143-151.

KURANE I ET AL. "HIGH LEVELS OF INTERFERON ALPHA IN THE SERA OF CHILDREN WITH DENGUE VIRUS INFECTION". *AM. J. TROP. MED. HYG.* 1993. 48 (2):221-229.

KURANE, I. MEAGER, A & ENNIS, F. "DENGUE VIRUS SPECIFIC HUMAN T CELL CLONES". *J. EXP. MED.* 1989. 170:763-775.

KURANE, I. "IMMUNITY AND IMMUNOPATHOLOGY IN DENGUE VIRUS INFECTIONS". *SEMIN. IMMUNOL.* 1992. 4(2):121-127.

CHATURVEDI, P. ET AL. "CHARACTERIZATION OF THE DENGUE VIRUS INDUCED HELPER CYTOKINE". *INT. J. EXP. PATHOL.* 1992. 73 (3): 2263-272.