

Dengue 2009: cronología de una epidemia

Dengue 2009: chronology of an epidemic

En los últimos meses de 2008 se produjo una epidemia extendida de dengue por serotipo DEN1 en varios departamentos de la República de Bolivia. Se observaron algunos casos con características clínicas de dengue hemorrágico (extravasación plasmática) y otros con manifestaciones de agresión a distintos órganos: insuficiencia hepática, miocárdica, alteraciones neurológicas, etc. A mediados de enero de 2009, se diagnosticaron casos en la Argentina, como consecuencia de la introducción, en varias ciudades, de personas provenientes de Bolivia. Este hecho es habitual en Buenos Aires, donde vive una importante comunidad de ciudadanos bolivianos y paraguayos, que visitan su país de origen con motivo de las fiestas de fin de año o por vacaciones. En el año 2000 asistimos en nuestro servicio cerca de un centenar de pacientes con dengue, por DEN1 importados de Paraguay y, en 2007, se superó esa cifra con pacientes con DEN3 de igual procedencia. Asimismo, en las regiones subtropicales de las provincias de Salta y Jujuy y en provincias del nordeste, habían circulado en forma sucesiva a partir de 1998, los serotipos DEN1, 2 y 3. Sin embargo, hasta 2008 no se habían registrado casos graves, pese a que estaban dadas las condiciones para ello; es decir, la circulación de dos o más serotipos, que produce el mecanismo patogénico, inducido por anticuerpos heterotípicos, cuya consecuencia grave es la extravasación capilar.

¿Qué ha tenido de particular el 2009 en la historia epidemiológica del dengue en nuestro país?

En primer lugar, se produjo por primera vez, una epidemia que abarcó varias provincias, incluida Buenos Aires y la Ciudad de Buenos Aires. Entre las provincias afectadas, es interesante desde el punto de vista epidemiológico, el caso de Catamarca. Siendo una provincia con una geografía típicamente andina, se fueron dando condiciones ecológicas en su valles, no sólo para la supervivencia de *Aedes aegypti*, hecho que era conocido, sino para la transmisión del virus dengue. Su transmisión requiere factores más complejos que aquellos que aseguran la supervivencia del vector, es decir: el vector puede estar presente, ingresar personas en viremia, pero no necesariamente replicar la enfermedad en forma autóctona.

En las ciudades del Chaco salteño, la epidemia se potenció en Tartagal, debido a una catástrofe natural: el aluvión que destruyó una parte de la

ciudad. Este es un evento repetido, ya que tres años antes, en 2006, la ciudad había pasado por una situación similar, una de cuyas consecuencias fue un brote por DEN 2 al que se sumaron varias decenas de casos de paludismo. Este panorama es un indicador de la situación socioeconómica de la región, lo cual no es ninguna novedad para quienes conocen la realidad social y sanitaria de la Argentina. Sin embargo, fue en la ciudad de Orán donde se produjo la mayor incidencia de casos. Ya había sido castigada en 2004 por DEN3, año caracterizado por una extensa epidemia en todo el norte argentino, con seroprevalencias (una medida bastante aproximada a la incidencia del dengue en una comunidad) de 68% en Ingeniero Juárez (Formosa) y 37% en La Unión (Salta).

Por varios motivos, la epidemia golpeó duramente en la provincia de Chaco, donde, de realizarse un estudio de seroprevalencia, quedaría demostrado que la casi totalidad de la población de varios pueblos y ciudades de la provincia fue infectada.

El hecho más significativo, en términos de salud pública, fue que por primera vez se produjeron muertes debido al dengue. Cabe señalar que en algunos de esos casos, el mecanismo involucrado en la gravedad de la enfermedad seguida de óbito, no fue por una infección secundaria. Esto equivale a considerar que no siempre es necesaria una segunda infección por otro serotipo para desencadenar episodios clínicos de gravedad, que es la teoría más aceptada en la patogenia del dengue grave. Es probable, que atributos de virulencia de la cepa de DEN1 que circuló este año, sean distintos a la cepa que circuló en 1999-2000 en el nordeste, lo cual abre un camino de investigación, pero, a su vez, de interrogantes. Estos hechos no deben interpretarse como mera especulación científica, sino que tienen aplicación directa para el primer nivel de atención.

En este contexto, la cronología que observamos en la atención de los pacientes en nuestro servicio, fue una etapa inicial de dengue importado, primero de pacientes provenientes de Santa Cruz de la Sierra y Tarija (Bolivia), luego de Salta y un fuerte componente de Chaco, en personas que habían viajado a la Ciudad de Charata y otras localidades, o los mismos habitantes del Chaco que venían a Buenos Aires ante la epidemia masiva.

La segunda etapa, que comenzó lenta pero

con una progresión continua, se caracterizó por la atención de enfermos sin antecedentes de viajes a zonas de transmisión y cuya residencia era el Área Metropolitana de Buenos Aires (AMBA). En este caso, y también por primera vez, se produjo un brote de dengue autóctono, en la región más poblada de la Argentina. Los datos clínicos y epidemiológicos recién se están analizando, pero sobre alrededor de 300 casos confirmados por laboratorio en nuestro servicio, un 50% corresponderían a casos autóctonos agrupados en las localidades de Ciudadela (Partido de Tres de Febrero), Lomas del Mirador, La Tablada, Villa Madero, Isidro Casanova y otros (La Matanza) y en la Ciudad de Buenos Aires, en Liniers, Villa Luro, Mataderos, Villa Lugano, Villa del Parque y otros. Esto corresponde a la experiencia de un solo centro asistencial y se refiere a los casos agrupados, pero la dispersión ha sido mayor y están involucrados más municipios y barrios.

Como ya expresamos, era conocida la abundancia de *Aedes aegypti* en el AMBA, que se mantuvo inalterable a través de los años a partir de su reintroducción en 1991 (Provincia de Buenos Aires) y 1995 (Ciudad de Buenos Aires). Tampoco se desconocía el ingreso de personas con viremia (50-60% de los casos estudiados en 2000 y 2007). Sin embargo, en este año, un hecho climático favoreció la transmisibilidad de la enfermedad: la persistente temperatura elevada hasta fines de mayo (pleno otoño), que favoreció la sobrevivencia de la hembra de *Aedes aegypti* y disminuyó la duración del período de incubación extrínseco.

En 2007, tres de los pacientes asistidos en el servicio presentaron signos de alarma para dengue grave. En 2009, ante la posibilidad de un aumento de casos, se preparó en el hospital un recinto para hidratación, utilizado frecuentemente. Se sabe, y es el pilar del tratamiento del dengue, que una hidratación precoz disminuye el riesgo de desarrollar dengue grave. Con esta sistemática, sólo tres pacientes debieron ser hospitalizados y no se registraron casos fatales. Por otra parte, se entregaron sales de rehidratación oral, paracetamol y, en algunos casos, repelente de mosquitos. Se indicaron pautas de alarma y diversas recomendaciones orales y escritas. Estas medidas tuvieron como objetivo evitar la automedicación, inducir la hidratación y disminuir el riesgo de transmisión domiciliar, especialmente en los pacientes con viremia al momento de la consulta. La mayor demanda asistencial en el servicio se produjo en el mes de abril, con 1.200 consultas que derivaron en un número similar de estudios

de laboratorio (detección de IgM por método de ELISA y, en consultas hechas dentro de los primeros cuatro días de iniciada la enfermedad, se realizó una RT-PCR). Para definir el caso clínico como probable, resultó muy sensible la detección de leucopenia con trombopenia.

De la experiencia de la presente epidemia de dengue surgen las siguientes consideraciones:

- La distribución actual de *Aedes aegypti* en la Argentina abarca un territorio muy amplio, desde provincias subtropicales y templadas, a nichos ecológicos en provincias andinas. La población que vive en este ámbito geográfico y está en riesgo de adquirir la enfermedad supera los veinte millones de habitantes.
- Las acciones encaradas desde comienzos de la década de 1990, y las que se siguen implementando para el control del vector, han resultado ineficaces. Esto puede analizarse desde dos ópticas: o no son adecuadas técnicamente o bien no hubo políticas sanitarias con la fuerza y el convencimiento necesario para implementarlas (o ambas). Entre 1953-64 el plan continental de erradicación de *Aedes aegypti*, fue exitoso. No es propósito de este artículo efectuar su análisis, pero es una experiencia que merece considerarse a la luz de sus logros.
- La comunidad debe estar informada, ya que ocultar, retrasar o negar la realidad genera especulaciones que terminan agravando la situación. Los funcionarios médicos de salud deben recordar que, primero, son médicos, cuya objetivo es cuidar la salud de su comunidad y no defender posiciones de poder.
- Deben utilizarse otras herramientas de vigilancia epidemiológica como predictivas de la ocurrencia del dengue en una región. Los índices entomológicos (invariables y a veces en aumento) no son de utilidad en este sentido.
- La experiencia del 2009 en la Argentina ha mostrado que la mortalidad por dengue también se produce en el curso de una primoinfección. En este sentido, es probable que las características de virulencia de la cepa sean determinantes, como señalamos arriba. Existen algunos datos clínicos que indican diferencias entre la epidemia por DEN1 del período 1999-2000 y la actual.
- Como la progresión del dengue no ha sido posible de controlar, los esfuerzos para capacitar al primer nivel de atención deberían ser prioritarios. El dengue grave no es primariamente un problema de unidades de cuidados intensivos; puede evitarse o mitigarse si se maneja

la enfermedad adecuadamente en los primeros días, y se atienden los signos de alarma.

- La dinámica epidemiológica del dengue es compleja, por lo que aventurar que en el próximo verano habrá una epidemia o aumentarán los casos graves es una mera especulación. En cada año se hace necesario evaluar los riesgos de acuerdo a factores ambientales, demográficos, situación en la frontera, etc. ■

Dr. Alfredo Seijo

Servicio de Zoonosis del Hospital "Francisco J. Muñiz",
Buenos Aires, Argentina

LECTURAS RECOMENDADAS

- Kuno G. Review of the factors modulating dengue trans-

mission. *Epidemiol Rev* 1995; 2(17):321-35.

- Organización Panamericana de la Salud (OPS/OMS). Dengue y dengue hemorrágico en las Américas: guías para su prevención y control. Publicación científica No. 548. Washington DC: OPS; 1995. Pág. 22.
- Seijo A, Avilés G, Enría D et al. Estudio piloto sobre circulación de virus dengue en población adulta de diferentes regiones de la República Argentina. IV Congreso Argentino de Zoonosis, organizado por Asociación Argentina de Zoonosis, Bs. As. Abril 2004. Libro de Resúmenes: C4 pág. 32.
- Avilés G, Paz MV, Rangeon G, et al. Laboratory surveillance of dengue in Argentina, 1995-2001. *Emerg Infect Dis* 2002;6:738-42.
- Seijo A, Cernigoi B, Deodatto B. Dengue importado de Paraguay a Buenos Aires. Estudio clínico y epidemiológico de 38 casos. *Medicina* (Bs. Aires) 2001;61:137-41.
- Carbajo AE, Schweigmann N, Curto IS, et al. Dengue transmission risk maps of Argentina. *Trop Med Int Health* 2001;6(3):170-83.

Infecciones respiratorias y sibilancias en pediatría. ¿Qué lugar ocupa el rinovirus?

Respiratory tract infections and wheezing in children.

What role does rhinovirus play?

Las Infecciones Respiratorias Agudas (IRA) constituyen una de las primeras causas de morbilidad infantil en nuestro medio y el motivo de consulta y hospitalización más frecuente durante el invierno en menores de 2 años. En lactantes, las IRA bajas (IRAB) se presentan frecuentemente como Síndrome Bronquial Obstructivo agudo (SBO), con sibilancias, taquipnea y tiraje (en casos graves).

Numerosos patógenos (la mayoría virus respiratorios) se asocian a IRA. El virus sincicial respiratorio (VSR) tiene el mayor protagonismo, tanto en la bronquiolitis como en las IRAB. Con menor prevalencia se describen, parainfluenza 1-2-3, influenza A-B, adenovirus, enterovirus y coronavirus, incorporándose en los últimos años metaneumovirus y bocavirus humano.

Si bien rinovirus humano (RVh) se ha relacionado a cuadros de vías aéreas superiores (resfrío común),¹ en la última década, con las nuevas técnicas diagnósticas, numerosos autores documentaron su presencia en IRAB con sibilancias en cuadros agudos y recurrentes. Las prevalencias oscilan en 11-26%.^{2,3} Este virus pertenece a la familia *Picornaviridae* (junto con poliovirus, enterovirus y hepatitis A). Desde que fue aislado en 1956, se identificaron más de 100 genotipos y se-

rotipos. Aunque se documentó que más del 75% de los niños tuvo contacto con RVh antes de los dos años de vida,⁶ su rol patogénico ha sido escasamente mensurado.⁴

El reciente trabajo de Piotrowska y cols.,⁵ aporta datos muy interesantes. Estudiaron menores de 2 años con infección respiratoria, con sibilancias y sin ellas y lactantes sanos, mediante métodos diagnósticos de biología molecular (RT-PCR y análisis filogenético de RVh). Sus resultados muestran que rinovirus es de los principales patógenos responsables de sibilancias en esa edad (17-26% de prevalencia en lactantes con IRA contra 3% en controles sanos), con un porcentaje de hospitalización entre los casos positivos similares a VSR (55% contra 52,7%).

Otra publicación, también reciente, confirma la presencia de RVh en menores de 1 año con IRAB (aunque con menor prevalencia, 7%). Las infecciones por VSR fueron más graves con mayor tiempo de hospitalización que las producidas por rinovirus, metapneumovirus e infecciones mixtas (VSR/RVh).⁶

Infecciones virales y sibilancias recurrentes

Numerosos estudios demostraron que las infecciones virales por influenza, rinovirus y VSR,

representan el principal desencadenante de exacerbaciones de cuadros asmáticos en niños.

Mafey y cols. observaron en menores de 3 años hospitalizados por exacerbaciones de sibilancias recurrentes, que la mayoría de ellos (86%) presentó algún virus respiratorio. Los más prevalentes fueron VSR (43%) y RVh (23%), luego metapneumovirus (10%), influenza A (6%), enterovirus y bocavirus (5%), adenovirus (3%) y parainfluenza (1%).⁷

La relación entre infecciones virales y sibilancias recurrentes ha sido profundizada por diferentes autores. Piedimonte y cols. demostraron la falta de correlación entre infecciones leves o moderadas por VRS y la presencia de atopía. Por el contrario, proponen una teoría sobre la "neuroinflamación" o inflamación neuroendócrina para explicar la inflamación y la hiperreactividad bronquial de los sibilantes recurrentes posvirales (sibilantes persistentes no atópicos de la cohorte de Tucson).⁸

En el mismo sentido, Johnston y cols. observaron que el predominio de la respuesta de citoquinas Th2 parecería estar asociada a la gravedad de la infección por VRS, mientras que la respuesta Th1 conduciría a una eliminación viral más eficaz y a formas más leves de la enfermedad. A pesar de que el virus genera, por sí mismo, habitualmente una respuesta Th1, una deficiencia parcial preexistente de esta última podría agravar la enfermedad. En este caso, la infección por VRS podría constituirse en un marcador, lo cual refleja una predisposición del individuo para presentar sibilancias en edades tempranas y/o asma en edades posteriores.⁹

Con relación a rinovirus, el estudio COAST aporta datos muy interesantes. En el seguimiento de 259 niños desde el nacimiento se observó que la infección por RVh durante el primer año se asoció con un riesgo significativamente mayor de asma (OR= 9,8) a los seis años de vida, más alto que las infecciones por VSR (OR= 2,6). Los resultados de esta cohorte sugieren diferencias entre ambos virus en cuanto al pronóstico de lactantes con sibilancias recurrentes (sensibilización alérgica a aeroalergenos/atopía).¹⁰

El RVh necesita la presencia de receptores celulares (ICAM1) para infectar la célula respiratoria; receptores que no existen en animales de experimentación, como la especie murina. Esto dificulta la experimentación en roedores, a diferencia del VSR, cuyos resultados en experimentación animal son ampliamente difundidos.

Los mecanismos mediante los cuales los virus

exacerban cuadros de asma no están completamente dilucidados. Entre los numerosos factores que intervienen, se considera el tipo de virus y las células que reclutan, que a su vez dependen del perfil de citoquinas y quimoquinas que se liberan en el pulmón. En estudios sobre exacerbaciones asmáticas con RVh y VSR, se verificó la inducción IL-8, IL-6 y CCL5 con infiltración de leucocitos (neutrófilos, eosinófilos y mastocitos).¹¹

Implicancias clínicas

Los virus respiratorios suelen compartir características, pero existen diferencias en su modo de interactuar con el huésped que se traducen en condiciones clínicas y pronósticas particulares. Un mayor conocimiento del tema podría contribuir a una mejor discriminación en la aplicación de medidas de prevención (como la aplicación de vacunas), así como un manejo terapéutico dirigido.

Durante el cuadro agudo, los diferentes mecanismos patogénicos del SBO conducen a una vía final común: la hipoxemia, que determinará, en la mayoría de los casos, la gravedad del cuadro. Por lo tanto, la prevención, el diagnóstico y el tratamiento oportunos de la hipoxemia, constituyen los pilares para el manejo de las IRA, principalmente en lactantes y niños pequeños, como también en quienes presenten condiciones de riesgo y susceptibilidad a la hipoxemia (prematuros, cardiopatas, asmáticos, etc.).

Por otra parte, se conoce que la interacción de los diferentes virus en edades tempranas de la vida con el epitelio respiratorio, el sistema inmunológico y el sistema nervioso de huéspedes susceptibles podría generar, a corto o largo plazo, hiperreactividad bronquial e inflamación por diferentes mecanismos. En algunos, con producción de enfermedades alérgicas y promoción del asma atópico, y en otros (hipótesis de la higiene), con efecto protector sobre ellas. Así, ante trastornos obstructivos, con alguna capacidad de reversibilidad (por hiperreactividad bronquial o edema eosinofílico), es oportuna la indicación de medicación "de rescate" con broncodilatadores inhalados para el cuadro obstructivo agudo, con el agregado de esteroides sistémicos o inhalados (como controladores) en los pacientes con recurrencia de sibilancias y riesgo de asma atópico.

Corresponde mencionar la importancia de implementar todas las medidas de prevención que tan enfáticamente se recomiendan desde entidades académicas y gubernamentales. Fomentar la lactancia materna y hábitos de higiene, desaconsejar el tabaquismo en todas sus formas, evitar la

contaminación ambiental intradomiciliaria y extradomiciliaria, evitar el hacinamiento y completar los esquemas de inmunización, entre otras. Estas medidas, acompañadas de un adecuado manejo clínico en los servicios de salud, constituyen, hasta el momento, las herramientas de mayor impacto con las que se cuenta para disminuir la morbimortalidad por IRA.

Finalmente, con relación a rinovirus, si se comenzara a buscarlo rutinariamente entre nuestros pacientes con IRA, con seguridad las cifras de recuperación irían tomando mayor consistencia. Los aportes de los trabajos existentes parecen confirmar esa tendencia. ■

Dra. Laura Moreno

Cátedra de Clínica Pediátrica, UNC

Servicio de Neumonología. Hospital de Niños de Córdoba

BIBLIOGRAFÍA

1. Arruda E, Pitcaranta A, Witte TJ Jr, et al. Frequency and natural history of rhinovirus infections in adults during autumn. *J Clin Microbiol* 1997;35:2864-68.
2. Blomqvist S, Roivainen M, Puhakka T, et al. Virological and serological analysis of rhinovirus infections during the first two years of life in a cohort of children. *J Med Virol* 2002;66:263-8.
3. Pitrez PM, Stein RT, Stuermer L, et al. Rhinovirus and acute bronchiolitis in young infants. *J Pediatr (Rio J)* 2005;81:417-20.
4. Steining C, Aberle SW, Popow-Kraupp T. Early detection of acute rhinovirus infections by a rapid reverse transcription-PCR assay. *J Clin Microbiol* 2001;39:129-33.
5. Piotrowska Z, Vázquez M, Shapiro Eweibel C, et al. Rhinovirus are a major cause of wheezing and hospitalization in children less than 2 year of age. *Pediatr Infect Dis J* 2009;28(1):25-29.
6. Marguet C, Lubrano M, Gueudin M, et al. In very young infants severity of acute bronchiolitis depends on carried viruses. *PLoS ONE* 2009;4(2):e4596.
7. Mafey A, Venialgo C, Barrero P, et al. Nuevos virus respiratorios en niños de 2 meses a 3 años con sibilancias recurrentes. *Arch Argent Pediatr* 2008;106(4):302-309.
8. Piedimonte G. Neural mechanisms of respiratory syncytial virus-induced inflammation and prevention of respiratory syncytial virus sequelae. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163(3 Pt 2):S18-21.
9. Psarras S, Papadopoulos NG, Johnston S. Pathogenesis of respiratory syncytial virus bronchiolitis-related wheezing. *Pediatr Respir Rev* 2004;5(Supl A):S179-S184.
10. Jackson DJ, Gangnon RE, Evans MD, et al. Wheezing rhinovirus illness in early life predict asthma development in high risk children. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:1164-74.
11. Kallal LE, Lukacs N. The role of chemokines in virus-associated asthma exacerbation. *Curr Allergy Asthma Report* 2008;8:443-50.