

Trabajos Originales

DENGUE - REVISIÓN ACTUALIZADA

Julieta Ruiz Beguerie*, Verónica Malah**, Sergio Carbia °, Roberto Glorio°°

RESUMEN

El dengue es una infección viral transmitida usualmente por la picadura del mosquito *Aedes aegypti*, que puede provocar manifestaciones cutáneas y sistémicas, algunas veces graves. Típico de enfermedades tropicales, ha ido extendiéndose por todo el mundo convirtiéndose en un importante problema sanitario. En este artículo se describen las características de esta entidad, con énfasis en sus manifestaciones cutáneas. Se realiza una breve revisión del tema

ABSTRACT

Dengue is an infectious disease of viral etiology usually transmitted through the bite of the mosquito *Aedes aegypti*, that can cause cutaneous and systemic manifestations, some of them severe. Typical of tropical diseases, it has spread throughout the world, becoming a major health problem. In this article, we describe the main features of this illness, with special emphasis on skin involvement. A brief review is performed.

Palabras clave: *Dengue, aedes aegypti, flaviviridae, arbovirus*

Key words: *Dengue, Aedes aegypti, flaviviridae, arbovirus*

* Médica dermatóloga. Hospital Universitario Austral

** Médica reumatóloga. Hospital de Clínicas "José de San Martín"

° Especialista Consultor en Dermatología.

°° Profesor regular adjunto en Dermatología.

Sin fondos de financiamiento para este trabajo, ni conflictos de interés.

Dirección postal: Dra. Julieta Ruiz Beguerie. Servicio de Dermatología. Hospital Universitario Austral

Av. Perón 1200, Derqui. Pcia de Buenos Aires

e-mail: jruiz@cas.austral.edu.ar

INTRODUCCIÓN

El virus del dengue, al igual que el zika y chikungunya, son arbovirus grupo B, familia *Flaviviridae*, transmitidos por cierta clase de mosquitos, artrópodos, cuya prevalencia ha ido en aumento en las últimas décadas tanto en Argentina como en

otros países del mundo tropical y subtropical. El dengue está provocado por un virus ARN, clasificado según criterios moleculares, inmunológicos, biológicos y clínicos en los serotipos DEN-1, DEN-2, DEN-3 y DEN-4. Cada serotipo crea una inmunidad específica de por vida para ese serotipo sin inmunidad cruzada con los demás.

EPIDEMIOLOGIA

Como mencionamos anteriormente, el dengue es transmitido por mosquitos hembra infectivos, habitualmente *Aedes aegypti*, una especie habitualmente urbana, y en menor medida por *Aedes albopictus*. Son mosquitos usualmente de áreas pobladas, que viven y se reproducen en recipientes de agua estancada. Por tal motivo, la enfermedad presenta mayor incidencia en áreas urbanas y suburbanas, de regiones subtropicales o tropicales del planeta, en especial, en época de grandes lluvias. La mayoría transmite el virus, adquirido por la picadura de una persona previamente infectada, los serotipos DEN-1 y DEN-4, con un periodo de incubación entre la picadura del mosquito y los primeros síntomas, de 3 a 8 días. Este virus, de 50 nm de diámetro, tiene una envoltura icosaédrica, cuyo ARN codifica proteínas estructurales; cápside C, membrana M y envoltura E, más otras 8 proteínas no estructurales NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS2K, NS4B and NS5.¹ Esta glicoproteína estructural sirve para reconocimiento de la célula blanco, favoreciendo su entrada a la misma a través de un proceso de fusión entre la envoltura viral y la membrana celular mientras las otras 8 proteínas virales sirven para su replicación intracelular.¹

En el año 2020 comenzó a circular en la Argentina el serotipo DEN-4, que sumado a las variantes DEN-1 y DEN-2 que ya se encontraban previamente, aumentó el riesgo de producción de casos graves.

Este año, el boletín epidemiológico de la provincia de Buenos Aires, emitió una alerta regional de dengue debido a una detección de circulación viral en 16 provincias de nuestro país al registrar los serotipos DEN-1, DEN-2 y DEN-4. Por otra parte, se han registrado casos importados durante todo el año, observándose principalmente un aumento significativo de casos confirmados provenientes de Paraguay.²

A través de la Plataforma de Información en Salud de Las Américas (PLISA), se informó que en 2019 se registraron en América 3.104.180 de casos notificados de dengue con 27.893 casos graves y 1523 muertes. Como dato de interés, se observó circulación simultánea de los 4 serotipos en Brasil, Guatemala y México.³

MANIFESTACIONES CUTÁNEAS

Las manifestaciones cutáneas, aunque inespecíficas, son muy frecuentes, observándose entre el 50 al 80% de los pacientes. Usualmente inicia como un eritema suave, en extremidad cefálica o tronco, el cual puede pasar inadvertido en personas con fototipo III o IV y que a veces coincide o precede al comienzo de la fiebre. Un segundo exantema, característicamente macular o maculopapular generalizado con prurito ocasional y leve, suele aparecer entre el tercer al sexto día posterior al inicio de la fiebre. En ocasiones, estas lesiones son confluentes con intenso eritema, dejando espacios redondeados de piel sana, otorgándole el aspecto de “islas blancas en un mar rojo” (foto 1 y 2).

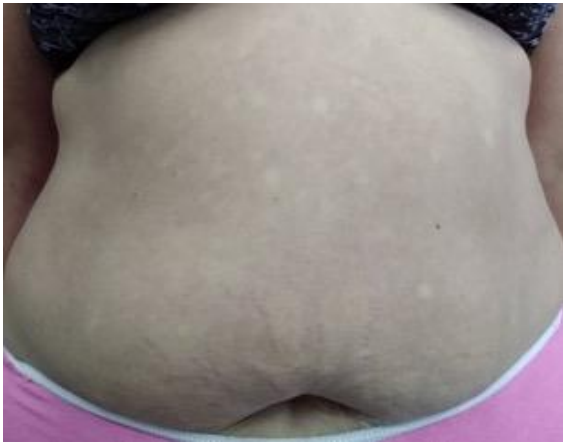


Foto 1: Lesiones cutáneas en pared abdominal en aspecto de «islas blancas en un mar rojo»



Foto 2: Obsérvese a mayor detalle las características máculas blanquecinas sobre el fondo de exantema

Esta segunda erupción tiene una duración de 2 días aproximadamente, comenzando en dorso de manos y pies, para extenderse a brazos, piernas y tronco.⁴

Otro patrón, el escarlatiniforme, es menos frecuente y rara vez afecta palmas y plantas. Puede presentar lesiones hemorrágicas, como petequias, púrpura y equimosis a predominio de extremidades inferiores. A nivel de mucosas, inyección conjuntival, epistaxis o vesículas en paladar blando, son otras manifestaciones.⁵

Esta erupción macular o maculopapular puede presentarse con edema generalizado que corresponde a una erupción intensa de coloración roja, con piel engrosada y edematosa, generalizada, acompañada de prurito, disestesias y culmina con gran exfoliación. No son patognomónicas y no reflejan el pronóstico. Frecuentemente se confunden con otras alteraciones o son subdiagnosticadas. Tienen un carácter centrípeto y su aparición es más tardía. Otro tipo de lesión son las hemorragias y equimosis de la piel, comúnmente acompañadas de sangrado de mucosas, cuyo carácter refleja mayor gravedad del cuadro debido a extravasación de plasma con fuga capilar y que se relacionan con dengue grave (DG). El prurito aparece generalmente tras el desvanecimiento del exantema y constituye el principal síntoma, presente entre el 80 al 85% de los casos según un estudio observacional realizado en Paraguay. Puede ser muy intenso con carácter paroxístico, a veces urente, y disponerse de manera localizada (principalmente en manos) o generalizada y ser desencadenado por el calor, en especial durante los picos febriles o el baño con agua caliente.⁶

En cuanto a la fisiopatogenia de las lesiones cutáneas, el primer paso es la interacción entre la partícula viral glicoproteína E y el complejo receptor de las células dendríticas de Langerhans constituido por el glicosaminoglicano heparina (HP). Estas células, junto a los macrófagos, son los primeros que se infectan. En cambio, en los casos de segunda infección por otros serotipos, se produce un fenómeno propuesto por Scott Halstead, denominado inmuno amplificación o amplificación dependiente de anticuerpos que activan los linfocitos T y monocitos que producen citoquinas como interferón gamma y factor de necrosis tumoral alfa causando hemólisis y aumento de la permeabilidad capilar, eventos cruciales para el desarrollo de las manifestaciones cutáneas.⁷⁻⁸

Además, Aldama Caballero et al, han reportado exacerbación de algunas dermatosis, como dermatitis seborreica o psoriasis, o la aparición de efluvio telógeno, probablemente asociados a la historia previa de fiebre alta o estrés que esta entidad suele acarrear.⁹

Por otro lado, un exantema maculopapular importante en una persona con buen aspecto de salud se puede manifestar en 90% de los casos de infección por virus zika o en 50% en chikungunya, el cual, en ocasiones, puede acompañarse de hiperpigmentación residual. El reconocimiento de estos hallazgos, así como las diferencias que podamos realizar entre estos exantemas virales, son herramientas indispensables para el diagnóstico de dengue.¹⁰

MANIFESTACIONES SISTÉMICAS

El dengue puede cursar con manifestaciones inespecíficas o de manera asintomática. Cuando causa síntomas, existen 2 cuadros clínicos fundamentales, el dengue y el dengue grave. La presentación clásica se caracteriza por presentar fiebre bifásica, cefalea intensa, astenia, adinamia, náuseas, vómitos, dolores osteomioarticulares moderados a severos (denominados popularmente como fiebre quebrantahuesos) y, como mencionamos anteriormente, manifestaciones cutáneas, principalmente exantemas y prurito. La fiebre es el signo cardinal para la definición del dengue. Además de la aparición de una erupción cutánea, dolores musculares y cefalea como parte del diagnóstico.¹¹ El dengue grave (también conocido como hemorrágico) es una complicación potencialmente mortal que se caracteriza por fiebre elevada (hasta 41°C, pudiendo generar convulsiones, y de entre 2 a 7 días de duración) y manifestaciones cutáneo-mucosas hemorrágicas. Puede

acompañarse de adenopatías, hepatomegalia y a medida que la fiebre desciende aparecen signos de insuficiencia circulatoria (por aumento de la permeabilidad vascular, que ocasiona extravasación de plasma y el consecuente desarrollo de edemas y aumento del hematocrito por hemoconcentración) y hemorrágicas acompañadas a veces de plaquetopenia. Por tal motivo un paciente que comienza a alterar el hemograma con plaquetopenia importante y manifestaciones hemorrágicas es indicativo de posible evolución al shock y la muerte en las siguientes 24 horas.¹² Los criterios para diagnóstico presuntivo de dengue y dengue grave se especifican en las Tablas I y II.¹³ Otras complicaciones mortales son la insuficiencia hepática fulminante y la encefalopatía (viral o secundario a edema cerebral o a alteraciones del medio interno).

DIAGNÓSTICO

Es fundamental para arribar al diagnóstico de dengue, los datos epidemiológicos del paciente, antecedentes de viajes y de otras enfermedades, la evolución clínica detallada y los estudios específicos.

De los exámenes complementarios destacamos los siguientes:

1- Analítica

En el laboratorio encontramos aumento del hematocrito (por hemoconcentración debido a deshidratación) que típicamente se asocia al descenso de plaquetas. Además, puede haber leucopenia con linfocitosis relativa. Llamativamente la eritrosedimentación usualmente no es elevada. Puede encontrarse aumento de transaminasas hepáticas y signos de insuficiencia renal

2.- Histopatología cutánea

Algunas veces es necesaria la biopsia de piel para estudios microbiológicos, inmunológicos e histopatológicos. En la biopsia de esta infección se pueden encontrar vasos sanguíneos dilatados, congestivos, con infiltrado perivascular de linfocitos e histiocitos y extravasación de eritrocitos que pocas veces llega a ser una verdadera vasculitis.¹²

3.- Serologías

-Toma de muestras agudas tempranas (0 a 3 días de evolución preferentemente) para monitorear el serotipo viral circulante DEN 01, 02, 03 o 04 y la posible introducción de nuevos serotipos.

- Toma de muestras agudas tardías (de 6 o más días de evolución) para realización de anticuerpos IgM e IgG (viraje a las 3 a 4 semana) mediante ELISA.

- Detección de Antígeno viral NS1 en muestras de suero o tejidos obtenidos antes del 5to día del inicio de los síntomas.

- Detección del genoma del virus por PCR (presente desde los primeros días de la enfermedad)

La infección produce inmunidad permanente para el serotipo implicado, pero sin inmunidad cruzada con los demás.

Los siguientes son los criterios de laboratorio, según la OMS, para la confirmación de un caso probable, siendo necesario la presencia de uno de ellos:

1-Aislamiento del virus en suero o muestras de autopsia.

2-Aumento en 4 veces de los títulos de anticuerpos IgG o IgM específicos para el virus del dengue.

3-Detección de antígenos del virus en suero o LCR o muestras de autopsia (IHQ, IF o ELISA).

4-Detección de la secuencia del genoma del virus (PCR).

Debido a que estas técnicas no están disponibles en muchos países, se admite como diagnóstico de dengue probable la presencia de cuadro clínico compatible con alteraciones hematimétricas clásicas (aumento de hematocrito coincidente con plaquetopenia)

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

- 1- Enfermedades virales exantemáticas morbiliformes: Rubéola, sarampión, exantema en Covid -19, etc
- 2- Enfermedades exantemáticas febriles con artralgias: Chikungunya, Zika, Enfermedad de Lyme, etc
- 3- Enfermedades febriles infecciosas hemorrágicas: Meningococemia, fiebre hemorrágica argentina,

- leptospirosis, Sepsis con coagulación intravascular diseminada (CID), etc
- 4- Farmacodermias

TRATAMIENTO

Hasta el momento, no existe terapia antiviral específica contra el dengue. Si bien se han llevado a cabo varios estudios randomizados, doble ciego, placebo controlados con distintas drogas como cloroquina, prednisolona, balapiravir, celgosivir y lovastatina, todos han fallado en alcanzar los objetivos primarios de eficacia.¹⁴ Por lo tanto, el tratamiento es de sostén. En casos leves, se recomienda reposo en cama e hidratación. El paracetamol, por su acción analgésica y antipirética, puede ser beneficioso para aliviar los síntomas de dengue. Se deben evitar los antiinflamatorios no

esteroides y la aspirina por el riesgo de sangrado y de síndrome de Reye en los niños. En pacientes severamente afectados, está indicada la internación y administración endovenosa de cristaloides o coloides como prevención y/o tratamiento del shock.¹³⁻¹⁵

PREVENCIÓN

El desarrollo de una vacuna contra el dengue fue difícil debido a la compleja interacción entre el virus y el sistema inmune humano. Durante una infección secundaria con un serotipo distinto, un factor de riesgo para el desarrollo de dengue grave es el fenómeno denominado amplificación de la infección dependiente de anticuerpos (ADE, por la sigla en inglés de *antibody dependent enhancement*). Este fenómeno consiste en la existencia de una reacción heteróloga entre anticuerpos no neutralizantes o sub neutralizantes que inicialmente están dirigidos contra el serotipo que causó una infección previa y un segundo serotipo que está causando la infección presente, lo que explica los aumentos en la carga viral de los pacientes, la hiperactividad celular de monocitos y macrófagos, la activación del complemento y la producción de un perfil aberrante de citoquinas contribuyendo a la disfunción endotelial característica del dengue grave.¹⁶⁻¹⁷ Dengvaxia® es una vacuna tetravalente, consistente en un esqueleto del virus de fiebre amarilla, vivo atenuado que expresa las proteínas de superficie de los cuatro serotipos de dengue y que se aplica por vía subcutánea en tres dosis (0-6-

12 meses). La OMS recomienda su administración solo en mayores de 9 años que hayan tenido una primera infección natural por dengue, debido a la posibilidad de que pueda inducir ADE en personas previamente seronegativas.¹⁸ Las intervenciones dirigidas a disminuir la población del mosquito adulto, su probabilidad diaria de supervivencia y el contacto con humanos tienen un impacto significativo en la reducción de la transmisión del virus del dengue. La forma más efectiva de matar al mosquito adulto es el uso de insecticidas en los hogares, pero la mayoría tienen un impacto negativo en el medio ambiente y algunos han demostrado pérdida de eficacia debido al desarrollo de resistencia. La eliminación de criaderos reales o potenciales y el tratamiento de los contenedores de agua con insecticidas o agentes biológicos permiten disminuir las larvas de mosquitos. Nuevos métodos y estrategias están siendo explorados incluyendo una técnica de liberación de insectos que transportan un gen letal dominante y la infección de mosquitos con la bacteria *Wolbachia pipientis*, que conducen a un número limitado o ausencia de progenies viables.¹⁵

CONCLUSIÓN

En este artículo abordamos este interesante tema en el que exponemos que la piel es uno de los órganos blancos que frecuentemente acompañan al dengue. Se insta a los equipos de salud local y regional a fortalecer la sospecha clínica de dengue y otros arbovirus, así como el algoritmo de diagnóstico y notificación de casos con especial atención a la detección de signos de alarma, para minimizar los casos graves y muertes por esta enfermedad.

El dermatólogo puede ser el primer médico en diagnosticar esta enfermedad, ya que la consulta puede comenzar por una manifestación cutánea precediendo o no a la fiebre. Considerar siempre los signos de alarma como el componente purpúrico y las livideces para detectar e intervenir en forma oportuna las situaciones de riesgo sabiendo que hoy el serotipo que mayormente circula en la provincia de Bs As es el DEN-4.

Tabla I. Criterios para diagnóstico presuntivo de Dengue

Diagnóstico presuntivo:

Persona de cualquier edad y sexo que presenta fiebre, de menos de 7 días de duración, y que no presente afección de las vías aéreas superiores ni otra etiología definida
Y

2 o más de los siguientes signos:

Cefalea y/o dolor retroocular
Malestar general, mioartralgias
Anorexia, náuseas
Diarrea, vómitos
Erupciones cutáneas
Petequias o Prueba del torniquete positiva (1)
Leucopenia, plaquetopenia

(1) Prueba del torniquete: evalúa fragilidad capilar. Consiste en inflar el manguito del tensiómetro a un punto intermedio entre la presión sistólica y diastólica durante 5 minutos y luego desinflar el manguito, esperando que la piel vuelva a su color normal y contando después el número de petequias visibles en un área de 2,5 x 2,5 cm en la superficie ventral del antebrazo. La presencia de 20 o más petequias indica una prueba positiva

Tabla II. Criterios para diagnóstico de dengue grave

Uno o más de los siguientes hallazgos:

Shock hipovolémico por fuga de plasma
Distres respiratorio por acumulación de líquidos
Sangrado grave
Daño orgánico importante (miocarditis, encefalitis, hepatitis, insuficiencia renal)

BIBLIOGRAFÍA

1. Salles et al. History, epidemiology and diagnostics of dengue in the American and Brazilian contexts: a review. *Parasites & Vectors* 2018;11:264. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s13071-018-2830-8>
2. Boletín epidemiológico semanal de la Provincia de Buenos Aires. Ministerio de Salud Pública. Dengue. Argentina. 2020. Disponible en: <http://www.argentina.gob.ar>salud>Boletin integrado de vigilancia N513 SE37>
3. Organización Mundial de la Salud. Dengue en epidemias. Boletín informativo. OMS. 2020. Disponible en: <http://www.paho.org > index.php > temas > indicadores-dengue>
4. Thomas EA, John M, Kanish B. Mucocutaneous manifestations of dengue fever. *Indian J Dermatol* 2010;55:79-85
5. E.A. Thomas, M. John, A. Bhatia. Cutaneous manifestations of dengue viral infection in Punjab (North india). *Int J Dermatol* 2007;46:715-719
6. F. Cortés-franco. Manifestaciones cutáneas del dengue. *Dermatol Perú* 2009;19:86-93
7. Halstead SB, O'Rourke EJ. Dengue viruses and mononuclear phagocytes. I. Infection enhancement by non-neutralizing antibodies. *J Exp Med* 1977;146(1):201-217. Doi: <https://doi.org/10.1084/jem.146.1.201>
8. Cáceres Munar B A, J Castellanos Parra J E, Rodríguez Panduro M H. *Acta Biol Colomb* 2019;24(3):439-451.
9. Aldama Caballero A, Aldama Olmedo O, Rivelli Oddone V. Manifestaciones cutáneas del dengue. *Piel* 2009;24(10):520-3
10. Watts SA, Ocampo CJ. Manifestaciones dermatológicas en dengue, zika y chikungunya. *Dermat Cosmet Méd Quir* 2019;17(1):52-59.
11. Maguiña C, Osoreo F, Suárez L, Soto L, Pardo K. Dengue clásico y hemorrágico: Una enfermedad reemergente y emergente en el Perú. *Rev Med Hered* 2005;16:120-40.
12. Barraza M, Gómez R, Santacruz JG. Dengue y vasculitis leucocitoclastica. *Universitas Médica* 2006;47(3):278-283
13. Dengue. Guía para el equipo de salud. Dirección de Epidemiología - Ministerio de Salud de la Nación. 2015;2:13-14. Disponible en: <http://www.oscep.com.ar>
14. Low JG, Ooi EE, Vasudevan SG. Current Status of Dengue Therapeutics Research and Development. *J Infect Dis* 2017;215(s2):S96-S102.
15. Jasamai M, Yap WB, Sakulpanich A, Jaleel A. Current Prevention and Potential Treatment Options for Dengue Infection. *J Pharm Pharm Sci* 2019;22(1):440 – 456.
16. Cáceres BA, Castellanos JE, Rodríguez MH. Amplificación de la infección dependiente de anticuerpos en la inmunopatogénesis del dengue grave, implicaciones para el desarrollo y uso de las vacunas. *Acta Biol Colomb* 2019;24(3):439-451.
17. Lei HY, Yeh TM, Liu HS. Immunopathogenesis of dengue virus infection. *J Biomed Sci* 2001;8:377-88.
18. Clapham HE and. Wills BA. Implementing a dengue vaccination programme—Who, where and how? *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2018;112: 367–368