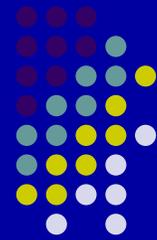


DENGUE



Dra. Silvia Attorri
FCM – UNCuyo
2009

DENGUE



Es una infección
VIRAL, AGUDA, FEBRIL,
frecuentemente EPIDÉMICA y
transmitida por un VECTOR.

DENGUE



La OPS considera al DENGUE como el mayor problema de salud pública en las Américas después del SIDA.

DENGUE



Virus

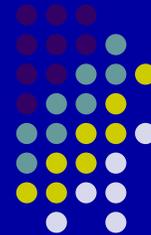


Vector



Gran población de susceptibles

EPIDEMIAS



Argentina presenta las tres condiciones

DENGUE**Virus**

Lábiles a altas T°
Luz ultravioleta
Desinfectantes

- Es un arbovirus. Flia Flavivirus.
- Virus ARN, con 4 serotipos reconocidos:
DEN-1, DEN-2, DEN-3 y DEN-4.
- Causa dengue (dengue clásico) y Fiebre del Dengue Hemorrágico (shock del dengue).
- Transmitido por mosquitos.
 - Fiebre Dengue
 - . Fiebre Amarilla
 - . Encefalitis San Luis
 - . Encefalitis Japonesa

DENGUE**Virus**

- Cada serotipo provee inmunidad específica permanente y no hay inmunidad cruzada o puede durar corto tiempo.
- En general producen cuadros clínicos idénticos.
- Todos los serotipos pueden causar enfermedad severa y fatal.

DENGUE

Virus



- Variaciones genéticas dentro de los serotipos.
- Algunas variantes genéticas dentro de los serotipos parecen ser más virulentas o tener mayor potencial epidémico.

DENGUE

Vector



- ✓ El virus es transmitido por el mosquito *Aedes aegypti* quien reside en zonas tropicales y subtropicales.
Aedes albopictus

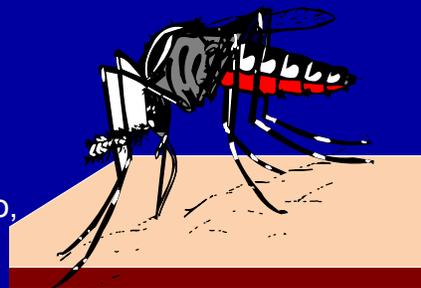
DENGUE



Replicación y Transmisión del Virus del Dengue



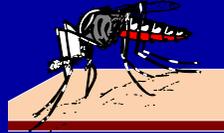
1. Mosquito ingiere virus al alimentarse sangre.
2. Virus replica en intestino y otros órganos del mosquito, infecta glándulas salivares.
3. Virus replica en glándulas salivares



CDC

Replicación y Transmisión del Virus del Dengue

4. Virus transmitido al humano en saliva del mosquito



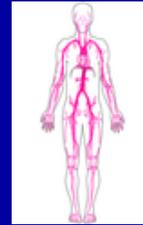
5. Virus replica en órganos targets



6. Virus infecta GB y tej. Linfático



7. Virus liberado circula en sangre



CDC

DENGUE Vector

La hembra deposita los huevos en agua limpia y estancada, dentro y alrededor de casa.

En los criaderos, los huevos se convierten en larvas, luego en pupas y finalmente en mosquito.

Los huevos son depositados en las paredes de los recipientes y pueden permanecer conservados por largos períodos. Una vez que toca el agua empieza su desarrollo.



Aedes aegypti

- Dengue transmitido por el mosquito hembra infectada.
- Primariamente es un picador (alimenta) diurno.
- Es peridomiciliario.
- Pone huevos y produce las larvas preferentemente en contenedores artificiales.

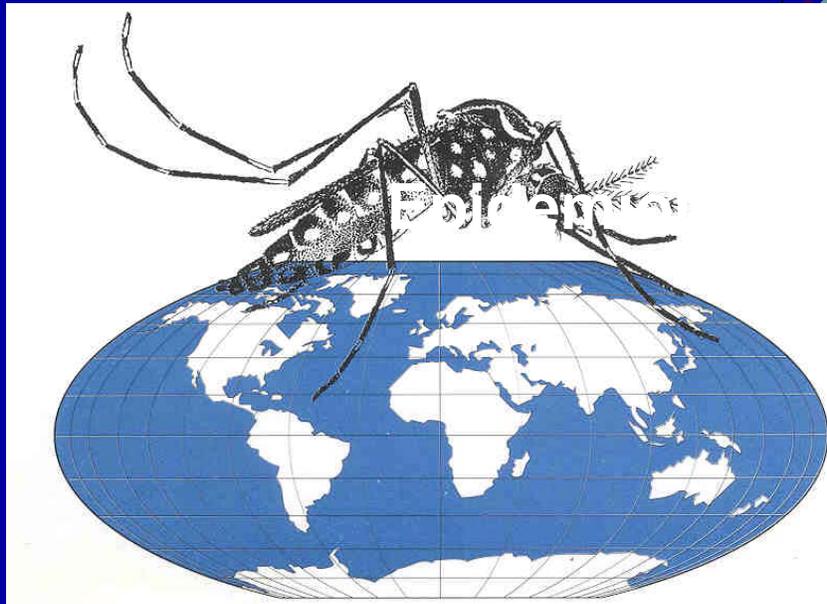
Otras Vías de Transmisión



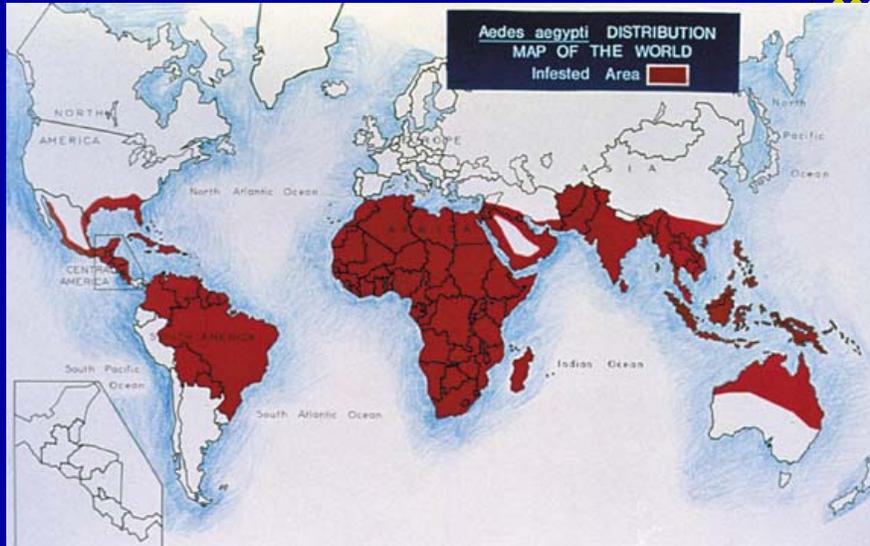
- Vertical
- Exposición muco-cutánea a sangre infectada.
- Accidente punzante con aguja de pac. febril
- Transplante de MO de donante con Dengue

Chen L. Clinical Infectious Diseases 2004; 39: e 56–60

DENGUE



DENGUE



El Problema...

- ✓ 2.5 billones de personas están en riesgo alrededor del mundo.
- ✓ El N° de casos en las Américas ha pasado de 66,011 en 1980, a más de 700,000 en 2000.
- ✓ En América, se ha incrementado en 50 veces el reporte de casos de FDH (1989 -1993 vs 1984-1988)
- ✓ Hiperinfestación de *Aedes aegypti* en las áreas de riesgo.

CDC

Razones para la expansión de Dengue en las Américas



- ▶ Extensas áreas infectadas por el vector, con declinación en el control vectorial.
- ▶ Insuficientes sistemas de aportes de agua.
- ▶ Incremento de contenedores no biodegradables y mal manejo de residuos.
- ▶ Incremento en la densidad poblacional en áreas urbanas.
- ▶ Incremento en viajes aéreos.

DENGUE

Noviembre 2005



País	Sem. Epid.	Casos de D y FDH-reportados		Serotipo	FDH	Muertes
		Clinicos	Lab. Confirmado			
Argentina	36	249	6	DEN 2	0	0
Bolivia	43	4,234	614	DEN 2, 3	10	0
Chile	40	0	0	---	0	0

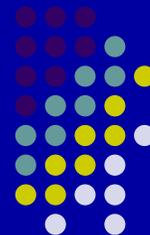
OPS, 2005

Patogénesis



Patogénesis de la fiebre del dengue hemorrágico y del shock del dengue NO está completamente comprendida

¿Por qué algunos pacientes sólo presentan dengue clásico y otros evolucionan a las formas más graves?



Factores de Riesgo Reportados para FDH

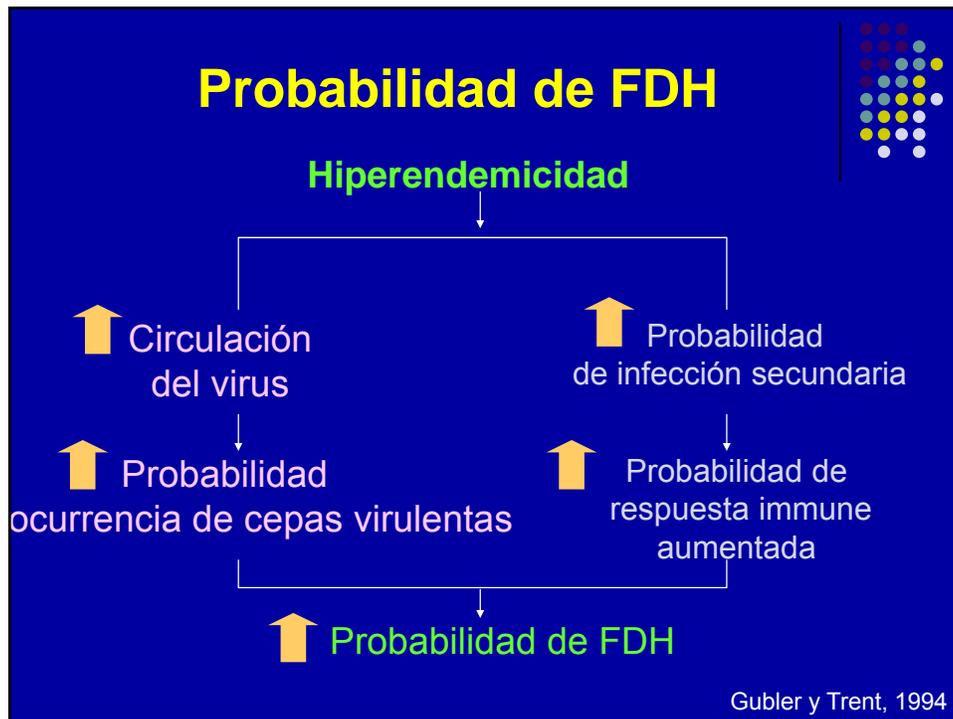


- Serotipo Viral
 - > riesgo por DEN-2, seguido DEN-3, DEN-4 y DEN-1
- Cepa del virus (genotipo).
- Pre-existencia de anticuerpos anti-dengue
 - Previa infección
 - Anticuerpos maternos en niños

Factores de Riesgo Reportados para FDH



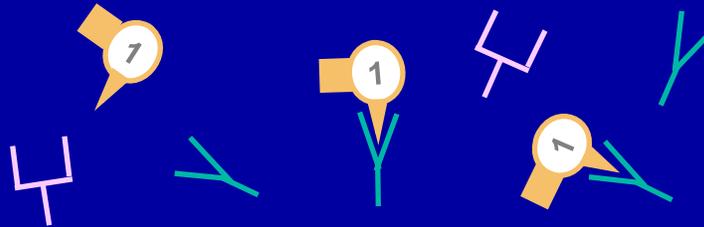
- Predisposición genética del huésped
- Edad
- Mayor riesgo en infecciones secundarias.
- Mayor riesgo en lugares con dos o más serotipos circulando simultáneamente a altos niveles (transmisión hiperendémica)



Hipótesis sobre Patogénesis de FDH

- ✓ Personas que experimentan infección por dengue, desarrollan anticuerpos séricos que pueden neutralizar al virus del mismo serotipo (homólogos)

Anticuerpos Homólogos forman complejos No-infecciosos

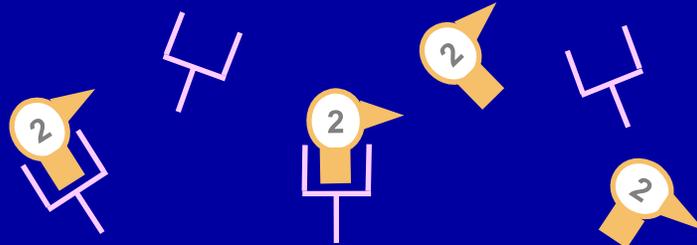


-  Dengue 1 virus
-  Ac. Neutralizantes de virus Dengue 1
-  Ac. NO Neutralizantes
-  Complejo formado por Ac. Neutralizantes y virus.

Hipotesis de Patogenesis de FDH

- ✓ En una subsecuente infección, la preexistencia de Ac. Heterólogos forma complejos con el nuevo serotipo viral infectante, pero no neutraliza el nuevo virus.

Anticuerpos Heterólogos forman Complejos Infecciosos

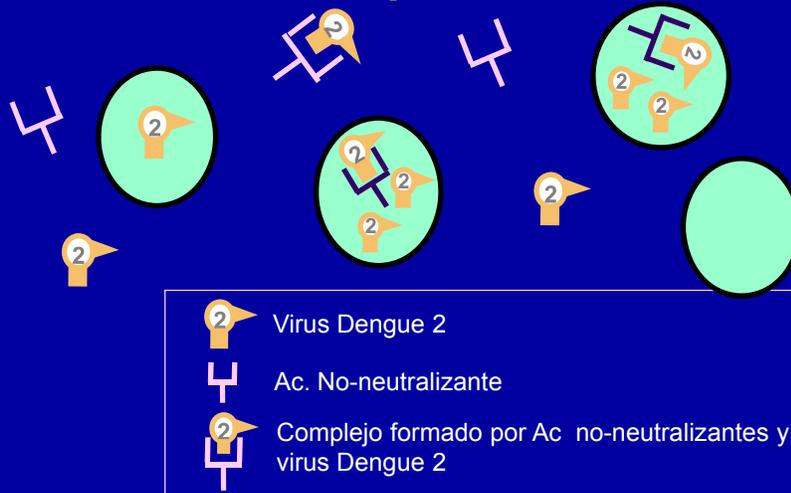


- Dengue 2 virus
- Ac. NO Neutralizantes frente al virus Dengue 1
- Complejo formado por Ac. NO Neutralizantes y el virus

Hipotesis de Patogénesis de FDH

- ✓ Proceso en el cual ciertas cepas del virus, formando complejos con Ac. No - neutralizantes pueden entrar en las células mononucleares, así incrementar la producción viral.

Complejos Heterólogos entran a monocitos, donde el virus se replica



Hipótesis de Patogénesis de FDH

- ✓ monocitos infectados liberan mediadores vasoactivos, que aumentan la permeabilidad vascular.

DENGUE

Ag virales se distribuyen sistémicamente (hígado, bazo, ganglios, pulmones) forman complejos con anticuerpos → activación del complemento + mediadores procoagulantes → CID.

+

Acortamiento de la vida plaquetaria (Ag-Ac)
Alteración función plaquetaria
Alteración en los factores de la coagulación



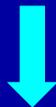
Alteración de la hemostasia

Hipótesis de Patogénesis de FDH

Alteración en la permeabilidad vascular

+

Alteración en la hemostasia



MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Manifestaciones Clínicas de Dengue



Síndromes Clínicos de Dengue



- Fiebre Indiferenciada
- Fiebre de Dengue Clásico
- Fiebre del Dengue Hemorrágico
- Shock del Dengue

Fiebre Indiferenciada



- Tal vez, la manifestación más común de dengue.
- Estudios prospectivos encontraron que el 87% de los infectados se presentaron asintomáticos o sólo con sintomatología leve (S° febril)
- Estudios prospectivos incluyendo todos los grupos etáreos demostraron transmisión silente.

DS Burke. Am J Trop Med Hyg 1988; 38:172-80.

Fiebre Dengue Clásico



- Fiebre
- Cefaleas Dolor retroocular
- Mialgias y artralgias Artromialgias dorsolumbares
- Náuseas/vómitos
- Adenopatías
- Rash máculo-papuloso, no pruriginoso tronco y luego extremidades
- Manifestaciones Hemorrágicas



"enfermedad quebrantahuesos"

Manifestaciones Hemorrágicas de Dengue



- Piel: petequias, púrpura, equimosis
- Gingivorragias
- Epistaxis
- Hemorragia Gastro-intestinal:
hematemesis, melena, hematoquesia
- Hematuria

Dengue Clásico



- Las manifestaciones hemorrágicas leves duran entre 3 – 5 d, la mayoría tienden a mejorar.
- Un grupo menor de pacientes desarrollará la FDH/SD.

Fiebre de Dengue Hemorrágico (FDH)



- Entre el 4to y 7mo día aparece la extravasación de plasma, trombocitopenia, y las manifestaciones hemorrágicas.
- Algunos pacientes desarrollan el síndrome de shock por dengue que es la forma más severa de la enfermedad.

Fiebre de Dengue Hemorrágico (FDH) Definición de Caso Clínico

4 Criterios:

- Fiebre, o historia de F° reciente aguda (2-7d)
- Manifestaciones Hemorrágicas
- Plaquetopenia ($<100,000/\text{mm}^3$)
- Evidencia Objetiva de “pérdida capilar:”
 - Hematocrito elevado (20% o más del basal)
 - Hipoalbuminemia
 - Derrame pleural u otra efusión.

Presentaciones Inusuales de la Fiebre del Dengue severo

- Encefalopatía
- Daño Hepático
- Cardiomiopatía
- Severa Hemorragia gastrointestinal

Cuatro Grados de FDH



Grado 1

- Fiebre y síntomas constitucionales inesp.
- Prueba del manguito + sólo como manifestación hemorrágica.

Grado 2

- Grado 1 + hemorragias espontáneas.

Grado 3

- Signos de falla circulatoria (taquicardia/pulso débil, hipotensión, piel fría)

Grado 4

- Profundo shock (indetectable pulso y TA)

Señales iniciales de ALERTA de gravedad



- Desaparición de la fiebre.
- Disminución del número de Plaquetas.
- Aumento del Hematocrito.

Signos de gravedad en el Dengue Hemorrágico



- ❖ Dolor Abdominal intenso y sostenido.
- ❖ Vómitos Persistentes.
- ❖ Cambio brusco de fiebre a hipotermia, con sudoración y postración.
- ❖ Desasosiego o somnolencia.

Martínez Torres E. Salud Pública Mex 37 (supl):29-44, 1995.

Síndrome de Shock por Dengue Definición de Caso Clínico



- Criterios para Dengue hemorrágico.
- Evidencia de falla circulatoria manifestada por:
 - Taquicardia y pulso débil.
 - Hipotensión
 - Piel fría y alteración en el estado mental
- Franco shock es evidencia directa de fallo circulatorio.

Características de 167 niños Vietnamitas con shock del dengue a la admisión hospitalaria



	N= 167
edad media	9 (1–14)
Sexo masculino	82 (47.5)
Días de enfermedad al ingreso	
3–4	68 (40)
5–7	97 (58)
>7	2 (2)
T°, media	37 (36.5–39.8)

Wills, B. Clinical Infectious Diseases 2002; 35:277–85

Características de 167 niños Vietnamitas con shock del dengue a la admisión hospitalaria



	N= 167
TA no detectable	11 (7.5)
Pulso no detectable	11 (7.5)
Sangrado espontáneo	128 (77)
Hematocrito media	49 (40 - 63)
Plaquetas, media	93,000 (9000–250,000)

Wills, B. Clinical Infectious Diseases 2002; 35:277–85

Signos y Síntomas en 57 pac. Hospitalizados por FDH, Puerto Rico 1990 - 1991



Signos/Síntom.	Frecuencia	%
Fiebre	57	100
Rash	27	47
Hepatomegalia	6	10.5
Efusiones	3	5
Shock	3	5
Coma	2	3.5
Hemorragia severa	57 2	100 3.5

Signos y Síntomas Hemorrágicos en 57 pac. Hospitalizados por FDH, Puerto Rico 1990 - 1991



Signos/Síntom.	Frecuencia	%
Hematuria Microscópica	28	52
Petequias	26	46
Epistaxis	13	23
Hemorragia Gingival	8	14
Sangre en MF	8	14
Test torniquete Positivo	5	31

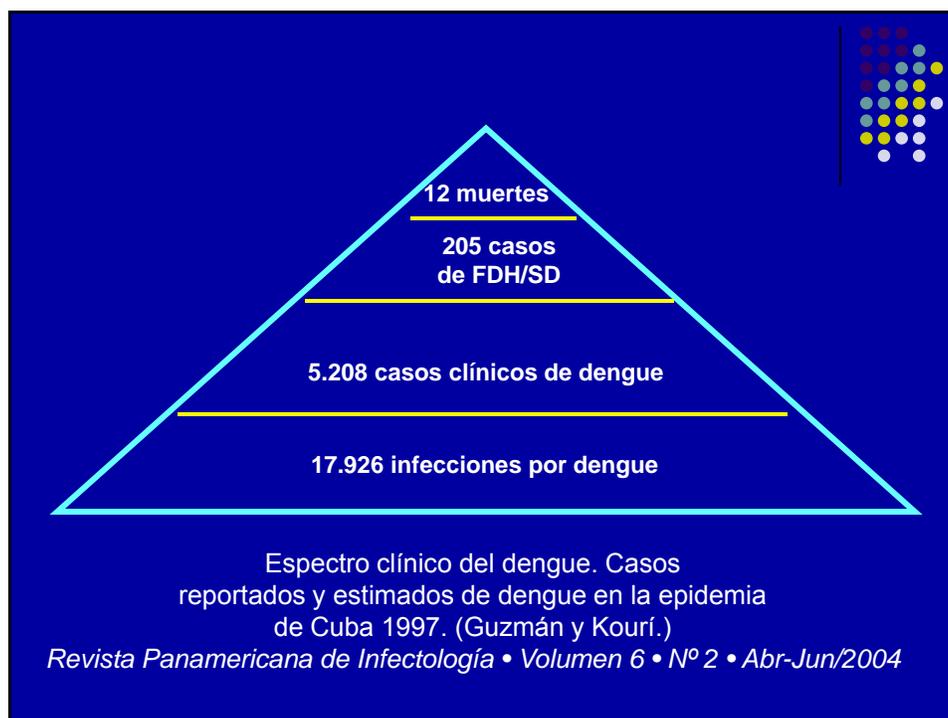
Signos y Síntomas Hemorrágicos en 57 pac. Hospitalizados por FDH, Puerto Rico 1990 - 1991

Signos/Síntom.	Frecuencia	%
Hematemesis	4	7
Hemoptisis	3	5
Hemorragia Vaginal	2	3.5
Hematuria macroscópica	2	3.5

Hallazgos de Laboratorio en 57 pac. Hospitalizados por FDH, Puerto Rico 1990 - 1991

Test anormal	Frecuencia	%
Trombocitopenia	57	100
Aumento en la permeabilidad capilar		
Hemoconcentración	34/57	60
Hipoproteinemia	18/51	35
Hipoalbuminemia	35/52	67

Plaquetas: 45,980 (9 - 99,000)



Signos y síntomas en 250 Pac. Europeos con dengue

Síntomas	Nº Pac. (%)
Fiebre	215 (86)
Cefalea	148 (59.2)
Fatiga	108 (43.2)
Mialgia o artralgia	106 (42.4)
Rash	73 (29.2)
Diarrea	51 (20.4)
Vómitos	20 (8.0)
Molestias respiratorias	15 (6)
Neurológicos	6 (2)

T. Jelinek, *Clinical Infectious Diseases* 2002; 35:1047–52

Dengue

Mortalidad habitual:

< 1 % dengue

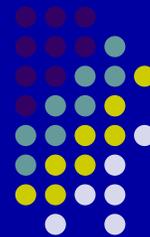
1- 5 % FDH

10 – 40% Shock del Dengue



T. Jelinek Clinical Infectious Diseases 2000;31:144-7

Diagnóstico



DENGUE

Diagnóstico



D. Virales

D. Serológicos

DENGUE

Diagnóstico



D. Virales:

> uso del día 0- 5to

Virus se identifica en:

- ✓ Cultivos celulares
- ✓ Inmunofluorescencia DIRECTA (Ag)
- ✓ PCR

DENGUE**Diagnóstico**

D. Serológico: confirmar casos sospechosos,
(a partir del 5to – 6to d)
IgM indica infección aguda posible
IgG incremento en 4 veces el título
en muestras pareadas separadas por 2 sem.

ELISA (Ig M 3-8 sem), **IFI**, **IH**, **FC**, **NT**

DENGUE**Diagnóstico**

D. Serológico: métodos (no discrimina serotipos)

MAC - ELISA (Ig M 3-8 sem) sensibilidad (90–97%)
especificidad 98%

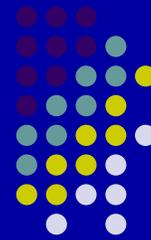
ELISA (Ig G)

IHA (inhibición de la hemaglutinación) confirmatoria,
muestras pareadas.

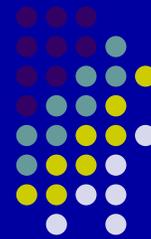
NT (neutralización)

FC (fijación de complemento)

Tratamiento



**No se dispone de
Tratamiento Específico**



Manejo:



- ▶ Pac. sin manifestaciones hemorrágicas y bien hidratado: tratamiento domiciliario.
- ▶ Manifestaciones hemorrágicas o regular estado de hidratación: observación en centro ambulatorio o hospitalización
- ▶ Signos de gravedad (aún sin evidencia de profundo shock): hospitalizar

Tratamiento de fiebre por Dengue: SINTOMÁTICO



- Fluidos
- Reposo
- Antipiréticos (evitar aspirina y AINE)
- Monitorizar: TA, Hto, Plaquetas, nivel de conciencia
- Continuar monitorizando después de la defervescencia.

Tratamiento de Fiebre por Dengue



- Evitar procedimientos invasivos.
- Uso de corticoides, gammaglobulina EV o transfusiones de plaquetas no han demostrado acortar la duración o severidad de la trombopenia.
- Pac. en shock pueden necesitar asistencia en terapia intensiva.

Fase de recuperación:

Se inicia cuando comienzan a disminuir las manifestaciones de sangrado y cesa el escape de líquido . Se recuperan el número de plaquetas.

Fase de convalecencia: Puede prolongarse hasta más de 6 meses, se caracteriza por cefalea, astenia marcada y artromialgias. No se presenta en la totalidad de los casos.



Seguimiento



- Pacientes tratados en la casa
 - Vigilar aparición de signos de alarma.
 - Considerar repetir la evaluación clínica.
- Pacientes con manifestaciones de sangrado
 - Hto seriados y rto plaquetario/d hasta que la T es normal por 1-2 d.
- Para todos los Pacientes:
 - Del comienzo necesitan una nueva muestra entre el día 6 – 30.
 - Los pac. hospitalizados necesitan muestras en la admisión y al alta o muerte.

Criterios de alta hospitalaria



- Ausencia de fiebre por 24 hs (s/ anti-térmicos)
- Retorno del apetito
- Visible mejoramiento en el cuadro clínico.
- Hematocrito estable
- Estabilidad por 72 hs después shock
- Plaquetas $> 50,000/\text{mm}^3$
- No distress respiratorio.

OPSA: Guidelines for Prevention and Control. Washington, D.C., 1994: 69.

Conceptos erróneos acerca de la Fiebre del Dengue Hemorrágico

- ✓ Dengue + hemorragia = FDH
- ✓ Pobre manejo transforma el dengue en FDH
- ✓ Test del manguito Positivo = FDH

Conceptos erróneos acerca de la Fiebre del dengue Hemorrágico.

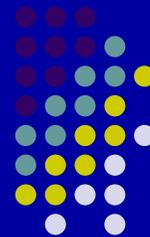
- ✓ FDH es una enfermedad pediátrica.
- ✓ FDH es un problema en familias de bajos recursos económicos.

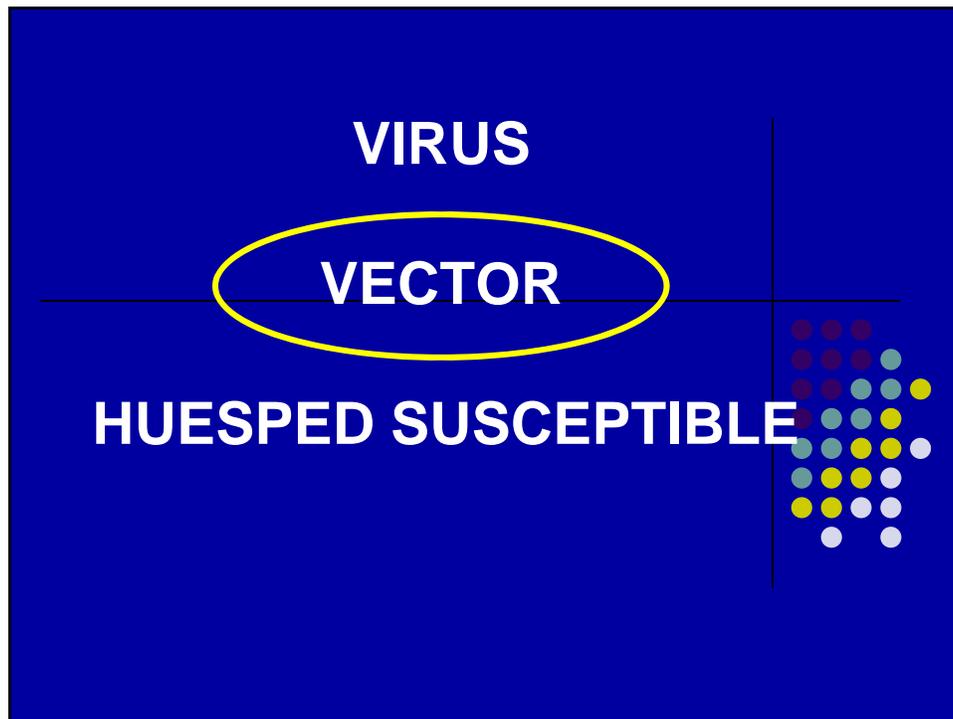
Vacuna Dengue?



- No al momento.
- Una vacuna efectiva debe ser tetravalente.
- Una vacuna atenuada tetravalente está bajo investigación.
- Efectiva, segura y disponible no estará en el futuro inmediato.

Prevención





DENGUE

Medidas Preventivas

VIGILANCIA y CONTROL

1. Eliminación de criaderos de mosquitos (latas, neumáticos)
2. Tratamiento con larvicidas de los criaderos.
3. Destrucción de los mosquitos con insecticidas.

Objetivos del Control



- Reducir la densidad del vector hembra a los menores niveles posibles con lo cual la transmisión no pueda ocurrir.
- Reducir el N° de larvas en el medio ambiente doméstico puede llevar a controlar el vector.
- La densidad mínima ideal del vector para prevenir la transmisión epidémica no es conocida.

Control Vector : Métodos



- Control Biológico
- Control del Medio Ambiente
eliminación de las larvas

Control Vector: Métodos: Control químico



- Larvicidas pueden ser usados para matar los estadíos acuáticos inmaduros.
- Fumigación a bajos volúmenes es inefectivo para los mosquitos adultos.
- Mosquitos pueden ser resistentes a los aerosles comerciales.

Eradicacion de *Aedes aegypti* No es realmente posible



- Recursos insuficientes.
- Resistencia a los programas de control y uso de insecticidas.
- Pérdida de efectividad de los insecticidas.
- Baja prioridad, pérdida de sustentabilidad.
- Menor disponibilidad de agua potable.
- Inadecuada disposición de residuos.

Huésped Susceptible



- Educar a la población

Participacion Comunidad



- ✓ La Comunidad debe ser educada sobre lo básico del dengue:
 - Dónde el mosquito deja sus huevos.
 - El nexo entre larva y el mosquito adulto.
 - Información general acerca del dengue transmisión, síntomas y tratamiento.

Presencia de Mosquitos Adultos



➔ Idea a promover:

- Persona que ve al mosquito, debería preguntarse “¿De dónde viene?”
- Inmediatamente buscar por el hábitat de las larvas.
- Eliminar o controlar todos los potenciales habitat encontrados.
- Recordar a la población buscar y eliminar los habitats después de las lluvias.

DENGUE

Campaña para Control del Vector y Prevención del Dengue



Los tiempos agotados y las condiciones meteorológicas, mueven a proponer a entidades privadas, municipales y ONGs, que ayuden a difundir nuestra "Campaña de los 100 metros", para el control de la reproducción del Aedes. Todos estamos en condiciones de ser agentes multiplicadores, asumiendo actitudes de compromiso con el entorno social, actuando como defensores de la calidad de vida y protectores de nuestro medio ambiente.

O.P.S

Campaña Precoz de erradicación exitosa:



- ➡ Adecuados recursos para capacitar personal y para equipos, insecticidas, etc.
- ➡ Enfoque sobre reducción del origen.
- ➡ Insecticidas con Efectivo poder residual
- ➡ Programas Centralizados adecuadamente organizados y con estricta supervisión.

Lecciones aprendidas para los futuros Programas de Prevención



- Los esfuerzos deben focalizarse sobre el CONTROL sostenido del medio ambiente más que la erradicación.
- Los programas de Control deben ser basados en la comunidad.
- Necesidad de promover en los agentes oficiales al DENGUE como prioridad.

DENGUE



El mosquito transmisor no discrimina: "Pica a cualquier persona, y puede vivir en el agua acumulada de llantas en desuso, en un depósito abandonado o en un jardín regado con agua de lluvia". (OPS) Es uno de los peores enemigos de la salud de las Américas.

En Argentina se calcula que, alrededor de 2/3 de la población estarían en riesgo (> o <, según la zona del país) de contraer la enfermedad"

Buenos Aires LA NACION | 03/03/2003|

Miremos el pasado reciente...



Semana Epidemiológica :12 – 2006
 Fecha de Notificación :22/3/ 06
 Notificador: Dirección de
 Epidemiología Misiones
 Fecha de Alerta: 23/5/06
 Redacción informe: Dirección de
 Epidemiología.



Casos probables de dengue en
 Puerto Iguazú. Riesgo de brote y de
 ocurrencia de casos de fiebre
 hemorrágica del dengue
 DIREPI \ ALERTA \ A90 \ 2.2006



El 22 de marzo de 2006, epidemiología de la provincia de Misiones comunicó la ocurrencia de casos probables de dengue (IgM positivo) en la localidad de Puerto Iguazú. Se trata de una familia de zona centro, con tres miembros afectados. El comienzo de síntomas fue entre el 4 y el 5 de marzo. Los resultados de laboratorio arrojaron resultado positivo para ELISA comercial y MAC-ELISA, y en el día de la fecha se confirmaron los resultados en el INEVH de Pergamino. Puerto Iguazú sufrió un brote a DEN1 en el año 2000.



Se debe alertar a las direcciones de epidemiología de las provincias consideradas en riesgo para la implementación de:

- ✓ Intensificación de la vigilancia de febriles.
- ✓ Notificación e investigación epidemiológica de casos sospechosos y confirmados.
- ✓ Control de foco y/o Bloqueo de transmisión viral.
- ✓ Evaluación de la efectividad de las actividades de intervención.

Ubicación geográfica de los casos de dengue en Puerto Iguazú



Barreras para el Mosquito

- Necesario durante la duración de la fiebre, evitando que mosquitos piquen al paciente y adquieran el virus.
- Mantener al paciente en un cuarto aislado o bajo mosquitero.

Fortalecimiento de las actividades de Vigilancia en Puerto Iguazú



Identificación e investigación de casos

Búsqueda de febriles en Barrio Los Trabajadores y rastillaje de 12 manzanas con un total de 360 viviendas. Se encontraron 3 sospechosos cuyas muestras de sangre se están procesando en Eldorado.

Confirmación y clasificación de los casos

Los estudios realizados por el laboratorio local y de referencia de Misiones fueron + para IgM (comercial y MAC-ELISA). Estudios realizados en el INEVH (ANLIS) "Dr. Julio Maiztegui" son congruentes con los realizados por la provincia de Misiones. Son, por lo tanto, casos probables de dengue (IgM positivos).

Fortalecimiento de las actividades de Vigilancia en Puerto Iguazú



Hallazgos clínicos

El pac. de sexo masculino de 11 años presentó solo fiebre por 24 horas. Su padre presentó fiebre y artralgias por un día. La madre presentó un cuadro típico (fiebre, mialgias, artralgias, cefalea y marcada astenia) por 7 días.

Hallazgos epidemiológicos

No tienen antecedentes de viajes fuera de la localidad durante las dos semanas antes del inicio de síntomas. La familia relata que realiza viajes periódicos a una chacra a 6 Km. denominado barrio 2000 hectáreas.

Fortalecimiento de las actividades de Vigilancia en Puerto Iguazú



Acciones de control

Se realizó control focal y peri focal, intra y peridomiciliario en las 360 viviendas tratadas del Barrio Los Trabajadores.

El 30 /03/06 se confirma los casos de Misiones por el serotipo DEN 3

A la fecha se registraron 13 sospechosos que están en estudio, tres de los cuales se encuentran en la manzana de los casos DEN3

DENGUE

