

República Dominicana  
Universidad Nacional Pedro Henríquez Ureña  
Facultad de Ciencias de la Salud  
Escuela de Medicina  
Hospital Central de Las Fuerzas Armadas  
Residencia de Medicina Familiar y Comunitaria

DIAGNÓSTICO Y MANEJO DE LOS PACIENTES CON SINTOMATOLOGÍA  
SUGESTIVA DE DENGUE, CHICUNGUNYA Y ZIKA EN ATENCIÓN PRIMARIA  
DEL HOSPITAL CENTRAL DE LAS FUERZAS ARMADAS, PERIODO 2015-2018



Tesis de posgrado para optar por el título de especialista en:  
**MEDICINA FAMILIAR Y COMUNITARIA**

Sustentante

Dra. Rosa Hilda Pérez Suriel

Asesores

Dra. Carmen Josefina Díaz Morel

Dra. Claridania Rodríguez (Metodológico)

Los conceptos expuestos en la presente tesis de posgrado son de la exclusiva responsabilidad de la sustentante

Distrito Nacional: 2019

## CONTENIDO

Agradecimiento	
Dedicatoria	
Resumen	
Abstract	
I. Introducción	1
I.1. Antecedentes	2
I.1.2. Justificación	4
II. Planteamiento del problema	5
III. Objetivos	7
III.1. General	7
III.2. Específicos	7
IV. Marco teórico	8
IV.1. Dengue	8
IV.1.1. Concepto	8
IV.1.3. Ciclo vital del mosquito	10
IV.1.4. Epidemiología	12
IV.1.5. Genómica y factores de virulencia del virus del dengue	14
IV.1.6. Período de transmisibilidad	23
IV.1.7. Período de Incubación	23
IV.1.8. Curso de la enfermedad	23
IV.2. Chicungunya	30
IV.2.1. Epidemiología	34
IV.2.2. Manifestaciones clínicas	36
IV.2.3. Diagnóstico de laboratorio	38
IV.3. Zika	41
IV.3.1. Formas de transmisión	41
IV.3.2. Patogénesis	43
IV.3.3. Signos y síntomas	44
V. Operacionalización de las variables	46

VI.3. Material y métodos	48
VII.3.1. Tipo de estudio	48
VII.3.2. Área de estudio	48
VII.3.3. Universo	48
VII.3.4. Muestra	48
VII.3.5. Criterios	48
VII.3.5.1. De inclusión	48
VII.3.5.2. De exclusión	48
VII.3.6. Instrumento de recolección de datos	49
VII.3.7. Procedimiento	49
VII.3.8. Tabulación	49
VII.3.9. Análisis	49
VII.3.10. Principios éticos y bioéticos	49
VIII. Resultados	51
IX. Discusión	57
X. Conclusiones	59
XI. Recomendaciones	60
XII. Referencias	61
XIII. Anexos	67
XIII.1. Cronograma	67
XIII.2. Instrumento de recolección de datos	68
XIII.3. Costos y recursos	69
XIII.4. Evaluación	70

## **AGRADECIMIENTO**

A Dios.

Por ser mi guía y el centro de mi vida, por siempre estar conmigo en todo momento y hacer posible este logro.

Al Hospital Central de Las Fuerzas Armadas.

Por contribuir en la formación como especialista en Medicina Familiar y Comunitaria.

Al cuerpo profesoral.

Por su enseñanza de la Medicina Familiar y Comunitaria.

A mi asesora metodológica Dra. Claridania Rodríguez.

Por su dedicación y colaboración para la culminación de este proyecto.

A mi asesora clínica Dra. Carmen Josefina Díaz Morey.

Por su apoyo y colaboración incondicional en este tan importante proyecto.

Dra. Rosa Hilda Pérez Surriel

## **DEDICATORIA**

A Dios.

Porque gracias a él he podido lograr mis metas. Gracias mi Dios.

A mis padres José María Pérez y María Jacinta Suriel.

Que siempre me apoyaron en mis decisiones, a ti mami que desde el cielo me bendice, este logro es para ti. Gracias por ser los mejores padres que Dios me ha brindado.

A mi esposo Alexander Rosario.

Por ser mi apoyo incondicional, por estar siempre a mi lado, aún en los momentos difíciles, Gracias por siempre apoyarme.

A mis hijos Rosandry, Alexander, José Alejandro, Alferon y Anderson.

Que son la inspiración y motivación para yo seguir cada día en la lucha y superación. Gracias mis amores.

A mis hermanos Jesús, Teresa, Francisco.

Porque de una manera u otra estuvieron ahí cuando los necesité. Gracias por su apoyo incondicional.

A mi compañera Candelaria Félix.

Por impulsarme y animarme cuando no tenía deseo de seguir con mi proyecto de tesis.

Dra. Rosa Hilda Pérez Suriel

## **RESUMEN**

Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo y de corte transversal con el objetivo de verificar el diagnóstico y el manejo que se les dio a los pacientes que con sintomatología de dengue, chicungunya y zika en Atención Primaria del Hospital Central de Las Fuerzas Armadas entre el 2015-2018. El universo estuvo constituido por 405 pacientes con sintomatología de dengue, chicungunya y zika y la muestra fue de 66 pacientes positivos al dengue, chicungunya y Zika. Se reporta que el 51.5 por ciento de los casos fueron confirmados como dengue un 39.4 por ciento como chicungunya y el 9.1 por ciento como Zika, el 51.5 por ciento correspondió al sexo masculino, un 30.3 por ciento se hallaron entre 30-39 años, un 66.7 por ciento procedía de la zona rural, la cefalea estuvo presente en el 81.8 por ciento de los pacientes, seguida por un 47 por ciento correspondiente a rash/exantema, el 9.1 por ciento fue ingresados, mientras que el 90.9 por ciento fue tratado ambulatoriamente y el 15.1 por ciento presentó dolor como secuela.

**Palabras clave:** Diagnóstico, manejo, dengue, chicungunya y Zika.

## **ABSTRACT**

It was a descriptive, retrospective and cross-sectional study was conducted with the objective of verifying the diagnosis and management that were given to patients who presented symptoms of dengue, chicungunya and zika in Primary Care of the Central Hospital of the Armed Forces between 2015 -2018. The universe consisted of 405 patients with symptoms of dengue, chicungunya and zika and the sample was 66 positive patients for dengue, chicungunya and Zika. It is reported that 51.5 percent of the cases were confirmed as dengue 39.4 percent as chicungunya and 9.1 percent as Zika, 51.5 percent corresponded to the male sex, 30.3 percent were between 30-39 years, a 66.7 percent came from the rural area, headache was present in 81.8 percent of the patients, followed by 47 percent corresponding to rash / rash, 9.1 percent were admitted, while 90.9 percent were treated out patiently and 15.1 percent presented pain as a sequel.

**Key words:** Diagnosis, management, dengue, chicungunya and Zika.

## **I. INTRODUCCIÓN**

El dengue es la enfermedad viral transmitida por mosquitos con mayor presencia en las Américas y la más sospechada en pacientes febriles. Sin embargo, la reciente introducción de dos nuevas arbovirosis (virus de chikungunya a finales del 2013 ha creado un nuevo desafío para la salud pública en las Américas.<sup>1</sup>

Las dos arbovirosis (dengue y chikungunya pueden producir un cuadro clínico muy similar, principalmente durante la fase aguda (los primeros días de la enfermedad), dificultando así el diagnóstico clínico por parte del personal de salud y por consiguiente, creando problemas para su manejo apropiado y desencadenando en ocasiones eventos fatales.

Otra dificultad planteada ha sido a nivel del diagnóstico serológico, debido a la reacción cruzada entre los anticuerpos IgM/IgG del virus dengue y el virus chikungunya, complicando la confirmación por laboratorio y comprometiendo de esta manera la vigilancia epidemiológica. Ante este nuevo y complejo panorama, se hace necesario y fundamental poner a disposición del personal de salud métodos para el diagnóstico clínico de pacientes sospechosos de dengue o chikungunya, principalmente en el nivel de atención primaria.<sup>2</sup>

Con este fin, la Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud (OPS/OMS) organizó en el mes de enero del 2016 una reunión con un grupo de expertos clínicos de las Américas a cargo del diagnóstico y manejo de estas enfermedades. Tras la reunión se preparó un documento basado en la experiencia de las Américas y reforzado con la mejor evidencia científica disponible hasta el momento cuyo objetivo es servir como herramienta de apoyo al personal de salud en el diagnóstico clínico de los casos de dengue chikungunya y zika.<sup>3</sup>



## I.1. Antecedentes

Amparo y colaboradores llevaron a cabo un estudio descriptivo y retrospectivo con el objetivo de determinar la frecuencia de dengue en niños de 1-12 años en el Hospital General Plaza de la Salud en el período enero junio-2012. Se reporta una frecuencia de 5.9 por ciento, el 56.6 por ciento correspondió al sexo femenino, el grupo de edad más afectado fue de 1-3 años con 19 casos para un 35.9 por ciento, un 77.4 por ciento, el mes de mayor frecuencia fue junio, con 15 casos, para 28.3 por ciento.<sup>4</sup>

De Jesús y colaboradores realizaron un estudio descriptivo, retrospectivo y de corte transversal con el objetivo de verificar los casos de dengue asistidos en el Hospital Materno – Infantil San Lorenzo de Los Mina, Enero – Julio, 2016. El universo estuvo constituido por 263 muestras, de las cuales 125 resultaron positivos a dengue. Se reporta una frecuencia de 47.5 por ciento, el 32 por ciento se representó en menores de 9 años y un 28 por ciento se hallaron de 10.19 años, un 60 por ciento correspondió al sexo femenino, el 57.9 por ciento se registró en el mes de Enero y un 20 por ciento en el mes de Febrero, un 93.6 por ciento resultado IgG positiva, un 52 por ciento presento IgM positiva el 37.6 por ciento se registraron ambas inmunoglobulina positiva.<sup>5</sup>

Pérez E, De La Cruz J, Gómez J., llevaron a cabo un estudio con el objetivo de determinar el impacto las características del Virus de la Chicungunya en los estudiantes de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad Autónoma de Santo Domingo durante el semestre 2014-2. El universo estuvo constituido por 12,514 estudiantes y la muestra fue de 681 estudiantes seleccionados a conveniencia con una muestra probabilística de la sede central de la universidad. Se reporta que el 84.3 por ciento fue afectado por el virus de la Chicungunya, el 91.3 por ciento estaba comprendido entre 20-29 años, un 87.1 por ciento correspondió al sexo femenino, el 21.5 por ciento fue afectado en el mes de junio y un 17.9 por ciento en el mes de julio, presentándose casos todo el año, el 89.7 por ciento presentó mialgia y un 83.3 por ciento, fiebre, el 39.5 por ciento fue afectado durante 3-5 días por la enfermedad, un 34.7 por ciento buscó asistencia médica, el 76.6 por ciento usó acetaminofen como tratamiento y el 56.3 por ciento gastó en el

tratamiento un promedio de 500 pesos.<sup>6</sup>

Jerez I, Thompson V., llevaron a cabo un estudio con el objetivo de determinar el comportamiento clínico de los eventos de dengue, chikungunya y zika asociados al vector aedes aegypti entre los años 2010-2015. Los resultados fueron el sexo más afectado fue el femenino con 72.6%(16), la edad de mayor presentación fue de 35-49 con 22.7 por ciento, seguida de 20-34 años y menores de un año con 18.2 por ciento cada uno. El nivel escolar que predominó fue secundaria con 31.8 por ciento, en cambio las ocupaciones más desempeñadas fueron ama de casa, profesional, estudiante y doméstica con 13.6%(3) respectivamente. El 72 por ciento de los pacientes presenta factores que agravan su pronóstico. Entre ellos embarazo, extremos de la vida y padecer enfermedades crónicas, ninguno tenía antecedentes de enfermedad articular previo o riesgo social. Los síntomas más frecuentes por fase fueron para la fase aguda fiebre y artralgia 95.5 por ciento y rash 90.9 por ciento; en la fase subaguda presentaron fatiga el 82 por ciento de los pacientes en esta fase, 45 por ciento presentaron artralgias y 45 por ciento presentaron depresión. En la fase crónica el 100 por ciento presentó artralgias no presentaron tenosinovitis.<sup>7</sup>

### I.1.2. Justificación

En República Dominicana, durante los últimos años se han desarrollado varias enfermedades entre ellas las transmitidas por vectores, denominada así debido a que es un artrópodo el responsable de la transmisión, en el caso en particular para el estudio se trata de las enfermedades del Dengue, Chikungunya y Zika que afectan a la población creando un problema de salud pública.

Los artrópodos en mención son los mosquitos que transmiten el Dengue y Chikungunya; son de la familia Culicidae, de las especies: *Aedes Aegypti* y *Aedes Albopictus*; el primero de hábitos típicamente domiciliarios con sitios de postura fundamentalmente artificiales y frecuentemente domésticos en contenedores de agua y otros objetos útiles en las viviendas y sus alrededores, en los que las hembras pueden depositar entre 50 y 150 huevecillos (oviponer); el segundo espécimen, de hábitos selváticos, pero que en los últimos años se ha acercado a las áreas urbanas, encontrándose criaderos en llantas usadas, objetos inservibles y cavidades de plantas y árboles.

Desde el apareamiento del dengue en forma crítica a la fecha se han desarrollado varios brotes en diferentes años afectando a pobladores residentes de las zonas urbanas y rurales, además con la introducción de nuevas enfermedades como la producida por el virus de Chikungunya, que se diagnosticó clínicamente por primera vez en el año 2014 en República Dominicana y se confirmó por laboratorio ese mismo año, se sabe además de que se cuenta con la presencia de los dos mosquitos *Aedes* responsables de la transmisión de los virus antes mencionados; por lo que se debe de controlar la población de zancudos adultos en la zona para evitar los brotes epidémicos.

## II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El Dengue, Chikungunya y Zika son enfermedades virales, de zonas tropicales y subtropicales, transmitidas por mosquitos. El vector principal es el *Aedes Aegypti* originario de África, ampliamente distribuido por el mundo. Su hábitat se ha visto asociado más frecuentemente al entorno humano ya que se ha adaptado a criar en contenedores artificiales de agua estancadas al interior y exterior de las viviendas.<sup>8</sup>

Entre las enfermedades transmitidas por vectores más importantes en República Dominicana y que constituyen eventos cuya vigilancia, prevención y control revisten un especial interés en salud pública están: Dengue, Chikungunya, Zika, Malaria entre otras. Estas enfermedades representan un problema de salud pública y producen una elevada carga social y económica en la población colombiana en riesgo.

El dengue, chikungunya y Zika son enfermedades del grupo de las arbovirosis, transmitidas por los mosquitos *Aedes aegypti* y *Aedes albopictus*. Su lugar de emplazamiento corresponde a las zonas tropicales y subtropicales de América. Las tres arbovirosis pueden producir un cuadro clínico muy similar, principalmente durante la fase aguda, dificultando así el diagnóstico clínico por parte del personal de salud y por consiguiente, creando problemas para su manejo apropiado y en ocasiones desencadenando eventos fatales.<sup>9</sup>

En ocasiones el diagnóstico serológico del virus dengue y del Virus Zika constituye una dificultad debido a la reacción cruzada entre los anticuerpos IgM/IgG, complicando la confirmación por laboratorio y comprometiendo de esta manera la vigilancia epidemiológica. El avance de estas enfermedades alcanza elevados niveles de morbimortalidad en una situación epidemiológica sumamente compleja, determinada por la diversidad de causas simultáneas y concomitantes que la contextualizan; como son la variabilidad de las condiciones ambientales, los elementos demográficos y socioeconómicos que favorecen su presencia.

El deterioro de los programas de control del vector, la urbanización no planificada, el crecimiento acelerado de la población, el incremento del tráfico

aéreo y la existencia de una infraestructura de salud deficiente en la mayoría de los países ha permitido que proliferen estas enfermedades a gran escala.<sup>10</sup>

Debido a su posición en el trópico y a su variabilidad climática, República Dominicana se ha constituido en un país al interior del cual se ha favorecido la proliferación de focos epidémicos de Dengue y Chikungunya. La existencia de picos de contagio muy altos, en épocas secas y húmedas, resulta ser expresión de una relación directa entre la proliferación de estas enfermedades y las variaciones climáticas experimentadas en el territorio dominicano.

Por otra parte, para que la enfermedad se desarrolle es necesaria la presencia de determinados factores de riesgo que faciliten su proliferación. Estudios revisados revelan que el sexo femenino predomina en los contagios de dengue, por ser la mujer la que permanece mayor tiempo en el hogar. Respecto a esta misma arbovirosis, otro factor de riesgo reportado es el color de la piel, ya que las personas de raza blanca son más propensas a contagiarse. También el bajo nivel escolar predispone a la enfermedad porque es un factor indirecto relacionándolo con estilos de vida inadecuados debido a la falta de conocimiento.<sup>11</sup>

Partiendo de estos informes se hace la siguiente pregunta:

¿Cuál fue el diagnóstico y que manejo que se les dio a los pacientes con sintomatología sugestiva de dengue, chikungunya y Zika en Atención Primaria del Hospital Central de Las Fuerzas Armadas entre el 2015-2018?

### **III. OBJETIVOS**

#### **III.3.1. General**

Verificar el diagnóstico y el manejo que se les dio a los pacientes con sintomatología sugestiva de dengue, chicungunya y Zika en Atención Primaria del Hospital Central de Las Fuerzas Armadas entre el 2015-2018.

#### **III.3.2. Específicos**

1. Describir las principales características socio – demográficas de la población en estudio.
2. Mencionar los factores presentes en la población que agravan el cuadro clínico.
3. Dar a conocer las manifestaciones clínicas más frecuentes en las tres fases de la enfermedad.
4. Determinar formas graves de la enfermedad.
5. Identificar las secuelas presentes en los pacientes.

## **IV. MARCO TEORICO**

### **IV.1. Dengue**

#### **Reseña histórica**

Dengue es una palabra africana que literalmente significa rompe huesos. El dengue llegó a América desde África por el comercio de esclavos en el siglo XVI. En 1779 fue descrito como gripe tropical. En 1780 Benjamin Rush lo describió como fiebre quiebrahuesos. En 1943 se aisló el virus del dengue, fue identificado en Asia y en el Pacífico por Albert Sabin, miembro del ejército de los Estados Unidos de Norteamérica.<sup>12</sup>

La fiebre hemorrágica por dengue se reconoció por primera vez en Filipinas en 1953. En Centroamérica entre 1950 y 1960 se combatió exitosamente; sin embargo, de 1970 a 1980 el mosquito proliferó. En 1981 ocurrió la primera epidemia por fiebre hemorrágica en América, específicamente en Cuba y casi 10 años después en Venezuela.

El dengue ha sido designado de varias formas tales como fiebre roja, fiebre quebrantahuesos, fiebre de O'nyon-nyong, fiebre solar. El dengue es una enfermedad viral, a veces grave que puede llegar a ser mortal. Es la enfermedad viral más grave transmitida por artrópodos.

#### **IV.1.1. Concepto**

El dengue es una enfermedad viral aguda, endémo-epidémica, transmitida por la picadura de hembras de mosquitos del género Aedes, principalmente por Aedes aegypti, que constituye hoy la arbovirosis más importante a nivel mundial en términos de morbilidad, mortalidad e impacto económico.<sup>13</sup>

El Dengue constituye en uno de los principales problemas de salud pública en el mundo, como enfermedad transmisible por vectores; en este sentido es definido como una infección transmitida por mosquitos que causa una enfermedad grave similar a la gripe, y a veces una complicación potencialmente mortal denominada

dengue hemorrágico; y la enfermedad afecta a habitantes de zonas tropicales y subtropicales.

Los síntomas aparecen transcurridos entre 3 y 14 días tras la picadura infecciosa. La enfermedad se manifiesta como un síndrome febril, que afecta a niños y adultos. El dengue es considerada la arbovirosis de mayor impacto en salud pública. Se estima que 2,5 millones de personas habitan en más de 100 países endémicos. En Colombia, durante el quinquenio 2005-2009, se registraron en promedio 44 268 casos de dengue clásico (DC); sin embargo, esta frecuencia ha aumentado de forma alarmante.

Durante el 2010 fueron notificados 146,354 casos de DC y 5,420 de dengue grave. En la actualidad, están circulando los cuatro serotipos con predominio de DENV-2 (44%) y DENV-1(41%). La infección por el virus del dengue puede cursar en forma asintomática, transcurrir como un cuadro febril indiferenciado o presentar sintomatología moderada caracterizada por fiebre, cefalea, dolor retro ocular, mialgias, artralgias y, en algunos pacientes, se puede presentar erupción cutánea y hemorragias.<sup>14</sup>

En las formas severas, cuando ocurre la defervescencia de la fiebre, se presentan los síntomas y signos de la extravasación plasmática. Esto puede ocurrir entre el tercer y quinto día del inicio de los síntomas en los niños o entre el cuarto y sexto día en los adultos.

Esta fase, denominada crítica, se caracteriza por presencia de derrames serosos, hemoconcentración, frialdad de la piel, bradicardia, hipotensión, vómito, dolor abdominal y choque.

#### IV.1.2. Agente etiológico

El mosquito se clasifica taxonómicamente como sigue: Phylum: Artropoda, Orden: Diptera, Suborden: Nematóceras, Familia: Culicidae, Subfamilia: Culicini, Género: Aedes, Subgénero: Stegomyia. De los mosquitos existe un grupo A



clasificado por Linneo en 1762 cuya especie es el *aegypti* y un grupo B denominado *scutellaris* cuya especie es el *albopictus* y que fue clasificado por Skuse en 1894.<sup>15</sup>

Cabe señalar que *Aedes aegypti* tiene tres variedades: *aegypti*, *formosus* y *queenslandensis*. Hay otros vectores que transmiten el dengue, que se consideran vectores secundarios: 1) *Aedes albopictus*; 2) *Aedes polynesiensis* y otras especies del subgénero: *Stegomyia (scutellaris)*; 3) la chinche de cama y 4) algunos arácnidos. No se transmite de persona a persona y existe la duda si ciertos simios podrían transmitirlo. Se descartan, sin embargo, los mamíferos domésticos. El mosquito es, entonces, una especie sinantrópica y, en consecuencia, se ha adaptado a las viviendas humanas, de las cuales no se aleja más de 100m en promedio. Sin embargo, la hembra puede alcanzar una distancia de casi un kilómetro en busca de alimento.

El *Aedes aegypti*, es un mosquito blanquinegro con rayas en el dorso y en las patas, de unos 5 mm, que habita en regiones tropicales y subtropicales, en latitudes entre 35 grados norte y 35 grados sur, correspondiendo a la isoterma de invierno de 10°C, en regiones cálidas y húmedas; usualmente no se localiza a altitudes mayores a 1000 m, pero se ha reportado su presencia a 2200 metros.

Este es el mismo agente que causa la fiebre amarilla. El mosquito pone sus huevecillos en agua dulce, generalmente limpia y la larva que sale de estos, permanece viable largo tiempo hasta que las condiciones del ambiente permiten su desarrollo y, entonces, eclosiona.

#### IV.1.3. Ciclo vital del mosquito

a) La fase acuática que dura unos 7 días, con rangos de 3 a 12 en función de la temperatura. a-1).<sup>16</sup>

Los huevecillos resisten la desecación del agua hasta por más de un año. a-2) El periodo de larvas comprende cuatro estadios. a-3) El estado de pupa es el

último grado de maduración de la fase acuática. b) Entonces surge el mosquito para cumplir su fase aérea como mosquito adulto o imago. Se alimenta por vez primera dentro de las primeras 72 horas posteriores a la eclosión

Se cría en climas cálidos, sobre todo, en áreas deprimidas y marginadas, en: 1) recipientes; 2) al sol pero, sobre todo, a la sombra; 3) en barriles; 4) frascos; 5) ollas; 6) baldes; 7) floreros; 8) tiestos; 9) tanques; 10) cisternas; 11) aljibes; 12) botellas; 13) latas; 14) bandejas de refrigeradores; 15) estanques; 16) esteros; 17) canales; 18) urnas funerarias ENTRE OTRAS.

.El mosquito *Aedes aegypti* es el principal vector de dengue en las Américas. Esta especie es de hábitos domésticos, se reproduce en recipientes artificiales como neumáticos, vasijas, floreros, canecas, tanques, botellas, latas o cualquier recipiente que almacene agua; también se ha encontrado en criaderos naturales como huecos de árboles u otras cavidades, siendo algunos recipientes más atractivos que otros y determinantes para la producción y conservación de la población de este vector.<sup>17</sup>

Su presencia ha sido detectada en la mayor parte de las áreas tropicales o subtropicales, comprendidas entre los 45° de latitud norte y los 35° de latitud sur, en las zonas isotermales intermedias a los 20°C y con una distribución en zonas ubicadas por debajo de los 2,200 msnm.

Algunos de los posibles factores que han propiciado la reemergencia del dengue en las zonas tropicales y subtropicales son el crecimiento demográfico desordenado, viajes de y a zonas de riesgo, urbanización inadecuada, cambios climáticos, deterioro de los programas de salud pública y deficiente control de los criaderos que han permitido la proliferación del vector.

Por lo tanto, se ha considerado una alternativa viable la interrupción de la transmisión de la enfermedad controlando los vectores adultos, mediante la

aplicación de insecticidas piretroides de acción residual, en paredes y sitios de reposo de los mosquitos adultos o en aplicaciones a volumen ultra bajo (ULV, por sus siglas en inglés) y de organofosforados, principalmente abate y control biológico con *Bacillus thuringiensis*, aplicado mediante tratamiento focal y perifocal en los sitios de cría de las larvas.

En el marco de las iniciativas regionales, la aplicación casi excluyente de estos insecticidas como medio de control químico puede llevar al riesgo latente de desarrollo de resistencia y contaminación ambiental. Además, en algunas regiones, pueden existir problemas de poca aceptación de estas medidas de control por parte de la comunidad.

#### IV.1.4. Epidemiología

El dengue está presente en unos 120 países del mundo, en el trópico y el subtropical, pudiendo así afectar a la salud de más de 2.500 millones de personas que viven en ellos, ya sea en zonas urbanas y periurbanas o rurales. La incidencia anual se estima en unos 40 millones de personas, con unas 500.000 hospitalizaciones por dengue hemorrágico o shock del dengue. El 90% de los casos generales se dieron en menores de 15 años. La tasa promedio de mortalidad es del 5 por ciento, con unas 24.000 muertes anuales por esta enfermedad y sus complicaciones.<sup>18</sup>

El mayor brote notificado hasta la fecha ocurrió en Vietnam en 1987, durante el cual se notificaron aproximadamente unos 370.000 casos. El dengue es endémico en África Subsahariana, en Sudamérica Tropical, Centroamérica, el Asia Suroriental y el Sureste Asiático (India, Bangladesh, Pakistán y Sri Lanka).

Es importante destacar que el número de casos está aumentando y además se está extendiendo a nuevas áreas, donde da lugar a epidemias de tipo explosivo. Antes de 1970, solo 9 países habían sufrido epidemias de dengue grave. Sin embargo, ahora la enfermedad es endémica en más de 100 países y en las

últimas 5 décadas su incidencia ha aumentado en 30 veces. Esta situación se explica por la interacción de muchos factores:

1). El crecimiento de la población y la urbanización incontrolada, sobre todo en países tropicales en vías de desarrollo, lo que da lugar a un deterioro de los sistemas de higiene municipales.

2). La falta de control eficaz de las poblaciones de mosquitos en zonas endémicas.

3). El aumento de los viajes en avión, que facilita el transporte del virus entre países.

4). El empeoramiento general, por falta de recursos, de las estructuras de Salud Pública de muchos países en los últimos 30 años. En los últimos años se han registrado epidemias de dengue y/o dengue hemorrágico en Latinoamérica, región en la que está aumentando particularmente la incidencia.

Durante el año 2010 se han registrado brotes de dengue en varios países de la región, con un número total de casos que han superado los datos históricos registrados. Se notificaron más de 1,6 millones de casos, de los cuales 49.000 correspondían a formas graves, falleciendo más de 1000 personas.<sup>19</sup>

Los países con brotes registrados fueron Bolivia, Brasil, Colombia, Guatemala, Honduras, Nicaragua, México, Perú, Puerto Rico, República Dominicana, Venezuela y otros países y territorios en el Caribe Inglés y francés.

Poco se sabe acerca de la incidencia real del dengue en África. Entre 1960 y 2010, un total de 22 países de África notificaron casos esporádicos o brotes de dengue y en otros 12 países en África se sabe de la existencia de dengue por casos importados en viajeros.

La presencia de la enfermedad y la alta prevalencia de anticuerpos contra el virus del dengue en los limitados estudios serológicos sugieren una infección endémica del virus del dengue en todas o en muchas partes de África. El dengue es poco reconocido y subestimado en África, debido a la escasa concienciación por parte de profesionales de la salud, a la alta prevalencia de otras enfermedades febriles y a la falta de pruebas de diagnóstico y de vigilancia sistemática.

Aunque el primer brote de dengue en India se registró en 1982, es a partir del año 1960 cuando el dengue comenzó a aumentar su incidencia en Asia. En la actualidad se calcula que el 75 por ciento de los casos de dengue se producen en esta región (Asia-Pacífico). Especialmente a partir del año 2000 comienzan a declararse con frecuencia brotes graves, con miles de casos notificados de dengue y dengue hemorrágico y cientos de muertes anuales, siendo los países más afectados Bangladesh, India, Pakistán y Sri Lanka.

En 2006 India notificó un brote con 11.000 casos (165 fatales) y Sri Lanka, entre 2006 y 2008, alcanzó más de 24.000 casos, con un pico de 12.000 casos en el mismo año 2006. Característicamente, el dengue en el Sudeste Asiático está condicionado por las variaciones estacionales, ya que las condiciones ideales para el vector se incrementan en el periodo monzónico (julio a septiembre).<sup>20</sup>

En Europa el dengue continúa siendo, en general, una enfermedad importada, a pesar de que *A. albopictus* se ha establecido ya en algunas regiones del continente y que durante 2010 Francia y Croacia informaron de casos autóctonos de dengue, en el archipiélago portugués de Madeira se ha registrado un brote de dengue (en 2012), contabilizándose más de 1800 casos hasta la fecha actual. En 2008 se notificaron 116 casos de los que el 43% eran en viajeros que retornaban de países del Sudeste Asiático, 14% de Latinoamérica, 12% del Subcontinente Indio, 11% del Caribe, y 4% de África.

#### IV.1.5. Genómica y factores de virulencia del virus del dengue

El virión maduro tiene tres proteínas estructurales: la proteína C de la nucleocápside, la proteína M, asociada a la membrana y la proteína E de la envoltura y otras proteínas no estructurales: NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B y NS5. Todas estas proteínas se forman a partir de una gran poliproteína (5´ C-prM-E-NS1-NS2A-NS2B-NS3-NS4A-NS4B-NS5 3´), para la cual codifica el genoma del virus.<sup>21</sup>

El genoma del virus está constituido por una molécula de ácido ribonucleico (ARN) de cadena única y aproximadamente 11 kilobases (kb) y de relativamente alta variabilidad genómica. Tiene un coeficiente de sedimentación de 42S y un peso molecular de 4,2 kD. El ARN genómico es de polaridad positiva y funciona como ARN mensajero al traducirse directamente en los ribosomas durante el proceso de replicación.

Presenta una caperuza tipo I, con una estructura Gppp Amp cubriendo el extremo terminal, seguido por una secuencia dinucleotídica conservada AG. El extremo 3´ terminal carece de cola poliadenilada y termina con una secuencia dinucleotídica conservada. Los ácidos nucleicos genómicos, por sí mismos, son infecciosos, por lo que las autoridades de salud recomiendan manejar este virus en el nivel de bioseguridad 2 (BLS-2, por sus siglas en inglés).

Proteínas estructurales y no estructurales. El genoma contiene un único marco de lectura abierto (MLA) de más de 10,000 bases, flanqueado por las regiones no codificantes (RNC) en ambos extremos

Lo cual codifica para un precursor polipeptídico, que por sucesivos cortes proteolíticos, genera la formación de las 10 proteínas virales a través de un procesamiento co y postraducciona.

Los genes que codifican las tres proteínas estructurales, núcleo (C), prM (el precursor a la membrana), membrana (M), y envoltura (E), están localizados hacia

el extremo amino terminal ocupando la cuarta parte de la capacidad codificadora del ARN viral.

Hacia el extremo carboxilo terminal se encuentran los genes que codifican la información de las siete proteínas no estructurales NS1, NS2a, NS2b, NS3, NS4a, NS4b, NS5. La ruptura de las uniones C-prM, prM-E, ENS1, y NS4A-NS4B es realizada por la enzima signalasa retículo endoplásmica.

#### Proteínas estructurales.

El virión maduro contiene 3 proteínas estructurales: C, proteína de la nucleocápside o núcleo; M, proteína asociada a la membrana y E, proteína de la envoltura. Los virus inmaduros contienen una proteína conocida por prM; que es un precursor de M.<sup>23</sup>

La proteína C es componente básico de la nucleocápside, el primer polipéptido viral sintetizado durante la traducción, tiene un peso molecular de 13.5 kd. Es rica en residuos de lisina y arginina los que le confieren un carácter altamente básico que permite su interacción con el ARN viral, con el que forma la nucleocápside como componente estructural.

La prM (22 kb) es el precursor glicosilado de la proteína estructural M (8 kb). La separación proteolítica de este precursor por una proteasa del aparato de Golgi, durante la maduración viral, es lo que da origen a la formación de la proteína M.

Esta escisión parece estar ligada a la liberación del virus, pero no ocurre necesariamente en todas las moléculas proteicas presentes en la membrana viral, ya que en ocasiones aparece la proteína M junto a la prM en el virión maduro. Anticuerpos contra prM pudieran mediar inmunidad de tipo protectora, quizás por la neutralización de los viriones liberados que contienen prM no cortada.

Existe en 2 formas, dependiendo de la maduración del virus.<sup>24</sup>

Proteína pre-M (prM): Célula-asociada o viriones inmaduros, glicosilada.

Heterodimeriza con proteína E: esencial para el propio plegamiento de E.

La proteína M madura, es una proteína de membrana, extracelular o de virus maduros, resultado de la proteólisis de prM y eliminación de la porción amino terminal, C-terminal no-glicosilado. Está estrechamente asociada a la envoltura lipídica.

La formación de M a partir de prM parece ser crucial en la morfogénesis del virus, lo que implica un incremento en la infectividad y la reorganización de la estructura de la superficie viral. Hasta el presente el papel de M en el virión no es bien conocido.

La proteína E, es una glicoproteína con un peso molecular entre 51 y 60 kD, es la mayoritaria de la envoltura, glicosilada y la más conservada, la fusión con la célula huésped es inducida por pH bajo. Están estrechamente asociadas a la envoltura lipídica.

Se presenta como un homodímero en la superficie del virión maduro e intracelularmente se puede encontrar como un heterodímero junto a la proteína prM en forma de prM-E. Es el componente principal de las proyecciones de la superficie del virión observadas por microscopía electrónica y contiene los determinantes antigénicos responsables de la neutralización del virus y la hemaglutinación de eritrocitos de ganso, induciendo respuesta inmunológica en el huésped infectado.<sup>25</sup>

Los determinantes de la proteína E están también involucrados en la unión de los viriones a los receptores celulares y probablemente juegan un papel importante en la fusión intraendosomal a pH bajo.

Se ha propuesto que en ella están localizados la mayoría de los marcadores moleculares para la patogenicidad. La comparación de la secuencia nucleotídica



del gen de la proteína E de los diferentes flavivirus ha mostrado una conservación perfecta de los 12 residuos de la cisteína, los cuales forman 6 puentes disulfuro.

El modelo estructural para la proteína E fue refinado por Mandl y colaboradores, quienes correlacionaron las propiedades estructurales de diferentes epítomos con los puentes disulfuro.

#### Proteínas no estructurales.

Las siete proteínas virales no estructurales (NS) fueron identificadas y se confeccionaron mapas del ARN viral deducido por la secuencia aminoacídica. La primera proteína no estructural (NS1), es una glicoproteína de 48 kD; que contiene 2 señales del tipo Asn -X-Ser/Thr, usada para la adición de carbohidratos, estos sitios parecen estar conservados en todos los flavivirus.<sup>26</sup>

Puede estar en forma secretada y no secretada. Es sintetizada en el retículo endoplásmico rugoso como una proteína monomérica y en un período corto se une formando un homodímero. Esta forma es más hidrofóbica y se desconoce si el incremento de la hidrofobicidad es un resultado de la dimerización o alguna modificación postraduccional.

Una vez formado este dímero, la glicoproteína es transportada al aparato de Golgi donde sufre modificaciones y de aquí pasa a la superficie celular, liberándose al medio extracelular. Estudios de mutagénesis en la región C terminal de NS1, han demostrado que esta región es importante en la estabilidad y la secreción del dímero.<sup>27</sup>

La función de la NS1 en la replicación viral no ha sido bien dilucidada. Se ha planteado que posee un papel en la replicación temprana. Basada en análisis mutacional se ha relacionado con la morfogénesis viral. A su vez, mutaciones de

esta proteína afectan la virulencia de la partícula viral. También se relaciona con la respuesta inmune específica de serotipo.

La célula infectada expresa la proteína en la superficie celular, siendo diana de la histólisis inmunológica, resultando interesante su uso potencial en la protección del hombre contra la infección por flavivirus. La proteína NS1 porta 2 ó 3 sitios de glicosilación en las especies virales, induce una inmunidad protectora y además, aporta epítomos específicos de grupo y de tipo. En los virus de la encefalitis transmitida por garrapata las dos formas de la NS1 están asociadas a secuencias parciales de NS2a.<sup>28</sup>

Se tiene el consenso que la NS1 induce inmunidad y que la inmunogenicidad es verdaderamente dependiente de la estructura conformacional de la molécula. La forma dimérica es más antigénica que la forma monomérica, pero se ha observado que es destruida por el calor. Las enzimas y los pH ácidos que solamente participan en la reducción de puentes de disulfuro.

Los anticuerpos inducidos por esta proteína son esencialmente líticos en presencia del complemento y dan la posibilidad de retardar la infección viral en los tejidos. Por el contrario, la estimulación de las células T citotóxicas no ha podido ser demostrada hasta el presente.

Huang y colaboradores en 1999 demostraron un reconocimiento cercano al 45 por ciento por anticuerpos de pacientes a un péptido sintético de los 15 primeros aminoácidos de la proteína correspondientes a una región inmunodominante de la NS1. Durante un estudio dinámico, se pudo constatar que a los dos días del comienzo de los síntomas en una infección secundaria, es posible detectar anticuerpos contra este péptido.<sup>29</sup>

En un trabajo publicado por García y colaboradores en 1997, se observó el reconocimiento por parte de sueros de pacientes con infección primaria y secundaria a cinco péptidos de la proteína no estructural NS1 y un péptido de

NS3, lo que sugiere que estos epítomos se encuentran expuestos durante la infección natural por dengue. La NS3 es la segunda proteína en tamaño, con un peso molecular entre 68 y 70 kD, asociada a la membrana.

Es altamente conservada en los flavivirus y se piensa que sea un componente de la maquinaria enzimática de la replicación del ARN viral. La comparación de sus secuencias nucleotídicas y los análisis bioquímicos sugieren que es trifuncional, conteniendo actividad de proteasa (contra la poliproteína), de helicasa y de ARN trifosfatasa trifosfato (formación de la estructura 5' cap).

Su extremo N terminal contiene el dominio catalítico de la proteasa NS2b-NS3, parecido a la serina-proteasa de las subfamilias de las tripsinas. Esta triada catalítica está conformada por His 51, Asp 75 y Ser 135. Se cree que la actividad proteolítica de esta enzima sea la responsable del corte de NS2b, NS3, NS4a, NS5 y del extremo carboxilo de la proteína C.<sup>30</sup>

En esta proteína existen regiones homólogas con la familia de las helicasas, así como un fragmento C terminal de 50 kD derivado de la proteólisis, que tiene actividad ARN trifosfatasa y está involucrado en la formación de la estructura de la caperuza del extremo 5' del genoma del flavivirus.

Las regiones hidrofóbicas menos conservadas de la poliproteína son procesadas en al menos 4 proteínas no estructurales adicionales (NS2a, NS2b, NS4a y NS4b). Poco se conoce de las funciones de estas en el ciclo de vida de los flavivirus. Sin embargo, se conoce que la NS2b, de 27 kD, junto con la NS3 forma un complejo esencial para el procesamiento de todos los sitios de corte de las proteínas no estructurales y las estructurales. La última proteína codificada es la NS5, que es la más grande de 103 a 104 kD, bifuncional y una de las más conservadas en los flavivirus.

Esto se basa en la presencia de una región altamente conservada (YF NS5 666- 668) característica de este tipo de enzima presente en los virus ARN con cadena positiva. Se ha sugerido que puede estar involucrada en la metilación de la estructura de la caperuza 5´ terminal. En los últimos años, se han realizado estudios en pacientes con infección primaria y secundaria por dengue para definir las proteínas involucradas en el reconocimiento por anticuerpos.<sup>31</sup>

La confirmación de esta enfermedad podría basarse en la identificación de anticuerpos contra estas proteínas no estructurales. En la mayoría de los casos con infección secundaria, en fase convaleciente, se observan anticuerpos contra las proteínas no estructurales NS3 y NS5, y en cerca del 40 por ciento contra la proteína NS1.

#### Determinantes antigénicos

Recientemente se ha propuesto un modelo basado en la cristalización de la proteína E del virus de la encefalitis transmitida por garrapata, según el cual, esta proteína presenta una estructura inusual cuando se compara con otras proteínas.

Uno de los aspectos más relevantes, es que este modelo permite esclarecer la presentación de diversos epítomos con importantes funciones biológicas. De igual forma ha permitido establecer las bases estructurales para explicar el cambio que sufre esta proteína de una estructura dimérica a una estructura trimérica, así como la importancia de este fenómeno para el reconocimiento de la proteína por diversos anticuerpos frente a variaciones de pH.

Estudios funcionales de la proteína de la envoltura, han permitido caracterizar los dominios responsables de la neutralización, de la hemaglutinación (HA) de los glóbulos de gansos y de la fusión e interacción del virus con los receptores celulares específicos presentes en la superficie de las células. Por otra parte, usando anticuerpos monoclonales, se han realizado mapas de epítomos antigénicos asociados con la neutralización.<sup>32</sup>

En ellos se pueden observar de 3 a 4 sitios antigénicos mayores. Sin embargo, los epítomos inmunodeterminantes en ratones pueden no serlo en humanos y viceversa. En la actualidad se realizan esfuerzos significativos para determinar el tamaño de las cadenas, así como los cambios conformacionales a pH ácido.

Además, para localizar los epítomos neutralizantes en las regiones específicas de la proteína E, mediante el uso de péptidos sintéticos, la expresión de las proteínas en bacteria y levaduras o por neutralización con anticuerpos monoclonales, de variantes que escapan a los anticuerpos neutralizantes tradicionales.

Se han podido definir grupos de epítomos empleando anticuerpos monoclonales: a) Epítomos conformacionales, ligados a la configuración espacial de las moléculas que se juntan topológicamente a partir de los residuos alargados en la secuencia.

b) Epítomos lineares o secuenciales, independientes de la estructura tridimensional de las proteínas que presentan una especificidad de complejo reconocimiento de la secuencia en el extremo Nterminal (a.a 37-52 y a.a 73-93) y en el lazo del dominio B (a.a. 312-320) del virus del Dengue.

Estos estudios están en desarrollo y es prematuro dar una conclusión completa referente a estos métodos modernos para el análisis de determinantes antigénicos e inmunogénicos de la proteína E. Según estos resultados, aparentemente, la proteína de la envoltura no presenta secuencias peptídicas lineares correspondientes a epítomos susceptibles de inducir anticuerpos neutralizantes protectores, pero sí varios epítomos T, compuestos, por definición, de secuencias lineares.

Ellas están presentes en la proteína E de cualquier flavivirus y en particular en el Dengue 2 (Denv-2). Estos epítomos contenidos en las secuencias B y C, estimulan una respuesta proliferativa de células T auxiliaoras inducidas por la infección viral en ratones.

#### Modo de transmisión

El virus es inoculado en los seres humanos con la saliva del *Aedes aegypti* hembra, este se localiza y se replica en diversos órganos diana, por ejemplo, nódulos linfáticos locales e hígado. Posteriormente se libera y se difunde por la sangre para infectar los leucocitos y otros tejidos linfáticos, de ahí son liberados y circula en la sangre. El mosquito ingiere sangre que contiene el virus, que se replica en su zona embrionaria del tubo digestivo, los ovarios, el tejido nervioso y el cuerpo graso.<sup>33</sup>

#### IV.1.6. Período de transmisibilidad

Los enfermos infectados con el virus del dengue, suelen infectar a los mosquitos desde poco antes de terminar el período febril, durante un promedio de días. El mosquito se vuelve infectante ocho o doce días después de alimentarse con sangre virémica (infectada) y permanece así el resto de su mes de vida.<sup>34</sup>

#### IV.1.7. Período de Incubación

Una vez dentro de nuestro organismo, el virus del dengue busca un lugar de incubación, que recibe el nombre de origen geográfico de la cepa viral. El período de incubación dura de tres a catorce días, donde el común es de cinco a siete días aproximadamente.

Luego de este período se empieza a presentar los primeros síntomas. El tiempo entre la picadura del mosquito infectado y la aparición de los primeros síntomas es de una semana a diez días.

#### IV.1.8. Curso de la enfermedad

##### Fase febril

Generalmente, los pacientes desarrollan fiebre alta y repentina que puede ser bimodal. Por lo general, esta fase febril aguda dura de 2 a 7 días y suele acompañarse de enrojecimiento facial, eritema, dolor corporal generalizado, mialgias, artralgias, cefalea y dolor retroocular. Algunos pacientes pueden presentar odinofagia e hiperemia en faringe y conjuntivas. La anorexia, las náuseas y el vómito son comunes.<sup>35</sup>

En la fase febril temprana, puede ser difícil distinguir clínicamente el dengue de otras enfermedades febriles agudas. Una prueba de torniquete positiva en esta fase aumenta la probabilidad de dengue. Además, estas características clínicas son indistinguibles entre los casos de dengue y los de dengue grave. Por lo tanto, la vigilancia de los signos de alarma y de otros parámetros clínicos, es crucial para el reconocimiento de la progresión a la fase crítica.

Pueden presentarse manifestaciones hemorrágicas menores, como petequias y equimosis en la piel. El hígado suele estar aumentado de tamaño y ser doloroso a la palpación, a los pocos días de la enfermedad. La primera anomalía en el hemograma es una disminución progresiva del recuento total de glóbulos blancos, que debe alertar al médico sobre una probabilidad alta de dengue. La bradicardia relativa es común en esta fase: la fiebre no eleva sustancialmente la frecuencia cardíaca.

##### Fase crítica

Cerca de la desaparición de la fiebre, cuando la temperatura desciende a 37,5 grados centígrados o menos y se mantiene por debajo de este nivel, por lo general, en los primeros 3 a 7 días de la enfermedad, puede aumentar la permeabilidad capilar paralelamente con los niveles del hematocrito. Esto marca el comienzo de la fase crítica.<sup>36</sup>

El período de extravasación de plasma, clínicamente y por lo general, dura de 24 a 48 horas. Puede asociarse con hemorragia de las mucosas nasal (epistaxis) y de las encías (gingivorragia), así como con sangrado vaginal en mujeres en edad fértil (metrorragia o hipermenorrea). La leucopenia con neutropenia y linfocitosis con 15 a 20 por ciento de formas atípicas, seguida de una rápida disminución del recuento de plaquetas, suele preceder a la extravasación de plasma.

En este punto, los pacientes sin un gran aumento de la permeabilidad capilar mejoran, mientras que aquellos con mayor permeabilidad capilar pueden empeorar como resultado de la pérdida de volumen plasmático. El grado de extravasación de plasma es variable.

El derrame pleural y la ascitis pueden ser clínicamente detectables en función del grado de pérdida de plasma y del volumen de líquidos administrados. Por lo tanto, la radiografía de tórax, la ecografía abdominal o ambas pueden ser herramientas útiles para el diagnóstico.

El aumento del hematocrito, así como el estrechamiento de la presión arterial diferencial, o presión de pulso, y la caída de la presión arterial media, reflejan la intensidad de la extravasación de plasma.

El choque ocurre cuando un volumen crítico de plasma se pierde por extravasación. Casi siempre es precedido por signos de alarma. Cuando se produce el choque, la temperatura corporal puede estar por debajo de lo normal. Si el período de choque es prolongado o recurrente, resulta en la hipoperfusión de órganos que da como resultado su deterioro progresivo, acidosis metabólica y coagulopatía de consumo.<sup>37</sup>

Todo esto conduce a hemorragias graves que causan disminución del hematocrito, leucocitosis y agravamiento del estado de choque. Las hemorragias



en esta fase se presentan principalmente en el aparato digestivo (hematemesis, melena), pero pueden hacerlo en el pulmón o en el sistema nervioso central.

Cuando hay hemorragia grave, en lugar de leucopenia puede observarse que el recuento total de glóbulos blancos aumenta. El compromiso grave de diferentes órganos, como la hepatitis grave, la encefalitis, la miocarditis y la hemorragia profusa, también puede desarrollarse sin extravasación evidente de plasma o choque. El riñón, el pulmón y el intestino pueden también verse afectados por la misma causa, así como el páncreas, aunque se dispone aún de poca información sobre la repercusión en este órgano.

Los pacientes que mejoran después de que baja la fiebre, se consideran casos de dengue sin signos de alarma. Al final de la fase febril, algunos pueden progresar a la fase crítica de extravasación de plasma sin desaparición de la fiebre. Ésta desaparecerá algunas horas después. En estos casos, la presencia de signos de alarma y los cambios en el recuento sanguíneo completo, deben usarse para identificar el inicio de la fase crítica y la extravasación de plasma.

Los que empeoran con la caída de la fiebre y presentan signos de alarma, son casos de dengue con signos de alarma. Estos pacientes con signos de alarma casi siempre se recuperan con la rehidratación intravenosa temprana. No obstante, algunos pueden deteriorarse progresivamente y se consideran como casos de dengue grave.

#### Fase de recuperación

Cuando el paciente sobrevive a la fase crítica (la cual no excede las 48 a 72 horas), pasa a la fase de recuperación, que es cuando tiene lugar una reabsorción gradual del líquido extravasado, el cual regresa del compartimiento extravascular al intravascular.<sup>38</sup>

Hay una mejoría del estado general, se recupera el apetito, mejoran los síntomas gastrointestinales se estabiliza el estado hemodinámico, y se incrementa la diuresis. Algunas veces puede presentarse una erupción en forma de "islas blancas en un mar rojo". Asimismo, puede producirse prurito generalizado.

La bradicardia y las alteraciones electrocardiográficas son comunes durante esta etapa. El hematocrito se estabiliza o puede ser menor debido al efecto de dilución del líquido reabsorbido. Por lo general, el número de glóbulos blancos comienza a subir poco después de la desaparición de la fiebre.<sup>39</sup>

La dificultad respiratoria, el derrame pleural y la ascitis masiva se pueden producir en cualquier momento, si es excesiva o prolongada la administración de líquidos intravenosos, durante la fase crítica o la de recuperación..

Fase febril Deshidratación; la fiebre alta puede asociarse a trastornos neurológicos, y convulsiones en los niños pequeños.

Fase crítica Choque por la extravasación de plasma; hemorragias graves, compromiso serio de órganos.

Fase de recuperación Hipervolemia (si la terapia intravenosa de fluidos ha sido excesiva o se ha extendido en este período). El llamado dengue con signos de alarma es parte de la forma dengue pero, se describe aparte por ser de extrema importancia su conocimiento para decidir conductas terapéuticas y hacer prevención en 10 posible del dengue grave.

#### Dengue sin signos de alarma

Este cuadro clínico puede ser muy florido y típico en los adultos, que pueden presentar muchos de estos síntomas o todos ellos durante varios días (no más de una semana, generalmente), para pasar a una convalecencia que puede durar varias semanas.<sup>40</sup>

En los niños, puede haber pocos síntomas y la enfermedad puede manifestarse como un “síndrome febril inespecífico. La presencia de otros casos confirmados en el medio al cual pertenece el niño febril, es determinante para sospechar el diagnóstico clínico de dengue.

#### Dengue con signos de alarma

Cuando baja la fiebre, el paciente con dengue puede evolucionar a la mejoría y recuperarse de la enfermedad, o presentar deterioro clínico y manifestar signos de alarma. Los signos de alarma son el resultado de un incremento de la permeabilidad capilar y marcan el inicio de la fase crítica.

Dolor abdominal intenso y continuo: no se asocia con la hepatomegalia de aparición más o menos brusca durante la fase crítica del dengue, ni a presuntas erosiones de la mucosa gástrica, tal como se demostró durante la primera epidemia de dengue hemorrágico en la región de las Américas, ocurrida en Cuba en 1981.<sup>41</sup>

La nueva hipótesis es que el dolor intenso referido al epigastrio es un dolor reflejo asociado a una relativa gran cantidad de líquido extravasado hacia las zonas pararenales y perirrenales, que irrita los plexos nerviosos presentes en la región retroperitoneal.

Esto se ha confirmado parcialmente mediante estudios de ultrasonido realizados en niños indonesios con choque por dengue, de los cuales, en 77 por ciento se observaron masas líquidas perirrenales y pararenales, las cuales no se presentaron en los niños sin choque. Además, el engrosamiento súbito de la pared de la vesícula biliar por extravasación de plasma, puede producir dolor en el hipocondrio derecho, sin signos de inflamación.

La extravasación ocurre también en la pared de las asas intestinales, que aumentan bruscamente de volumen por el líquido acumulado debajo de la capa

serosa, lo cual provoca dolor abdominal de cualquier localización. Este dolor puede ser tan intenso como para simular cuadros de abdomen agudo (colecistitis, colelitiasis, apendicitis, pancreatitis, embarazo ectópico o infarto intestinal). Vómito persistente: tres o más episodios en una hora, o cinco o más en seis horas. Impiden una adecuada hidratación oral y contribuyen a la hipovolemia.

El vómito frecuente se ha reconocido como un signo clínico de gravedad. Acumulación de líquidos: puede manifestarse por derrame pleural, ascitis o derrame pericárdico y se detecta clínicamente, por radiología o por ultrasonido, sin que se asocie a dificultad respiratoria ni a compromiso hemodinámico, en cuyo caso se clasifica como dengue grave. Sangrado de mucosas: puede presentarse en encías, nariz, vagina, aparato digestivo o riñón o somnolencia (letargia), con un puntaje en la escala de coma de Glasgow menor de 15.

Hepatomegalia: el borde hepático se palpa más de 2 cm por debajo del margen costal. Aumento progresivo del hematocrito: es concomitante con la disminución progresiva de las plaquetas, al menos, en dos mediciones, durante el seguimiento del paciente.

### Dengue grave

Las formas graves de dengue se definen por uno o más de los siguientes criterios:<sup>42</sup>

(i) choque por extravasación del plasma, acumulación de líquido con dificultad respiratoria, o ambas;

(ii) sangrado profuso que sea considerado clínicamente importante por los médicos tratantes.

(iii) compromiso grave de órganos. Por lo general, cuando disminuye la fiebre, si se incrementa la permeabilidad vascular y la hipovolemia empeora, puede producirse choque. Esto ocurre con mayor frecuencia al cuarto o quinto día (rango de tres a siete días) de la enfermedad y casi siempre es precedido por los signos de alarma.

Durante la etapa inicial del choque, el mecanismo de compensación que mantiene normal la presión arterial sistólica también produce taquicardia y vasoconstricción periférica con reducción de la perfusión cutánea, lo que da lugar a extremidades frías y retraso del tiempo de llenado capilar.

El choque y la hipoxia prolongada pueden conducir a insuficiencia orgánica múltiple y a un curso clínico muy difícil. El dengue es una infección viral en la que no circulan lipopolisacáridos, por lo que no hay fase caliente del choque. El choque es netamente hipovolémico, al menos en su fase inicial.

Se considera que un paciente está en choque si la presión del pulso (es decir, la diferencia entre las presiones sistólica y diastólica) es de 20 mmHg o menor, o si hay signos de mala perfusión capilar (extremidades frías, llenado capilar lento o pulso rápido y débil) en niños y en adultos. Debemos tener en cuenta que en los adultos la presión de pulso de 20 mmHg o menor puede indicar un choque más grave.

La hipotensión suele asociarse con choque prolongado, que a menudo se complica por sangrado importante. También, es útil el seguimiento de la presión arterial media para determinar la hipotensión. En el adulto se considera normal cuando es de 70 a 95 mmHg. Una presión arterial media por debajo de 70 mmHg se considera hipotensión.

Las hemorragias graves son de causalidad múltiple: factores vasculares, desequilibrio entre coagulación y fibrinólisis, y trombocitopenia, entre otros, son causa de las mismas.

En el dengue grave puede haber alteraciones de la coagulación, pero éstas no suelen ser suficientes para causar hemorragias graves. Cuando se produce un sangrado mayor, casi siempre se asocia a un choque profundo, en combinación con hipoxia y acidosis, que pueden conducir a falla orgánica múltiple y coagulopatía de consumo. Puede ocurrir hemorragia masiva sin choque

prolongado y ese sangrado masivo puede ser criterio de dengue grave si el médico tratante lo considera así.

#### IV.2. Chikungunya

Es un virus ARN que pertenece al género Alfavirus de la familia Togaviridae. El nombre chikungunya deriva de una palabra en Makonde, el idioma que habla el grupo étnico Makonde que vive en el sudeste de Tanzania y el norte de Mozambique. Significa a grandes rasgos “aquel que se encorva” y describe la apariencia inclinada de las personas que padecen la característica y dolorosa artralgia.<sup>43</sup>

Ya en los años 1770 se reportaron epidemias de fiebre, rash y artritis semejantes a CHIK. Sin embargo, el virus no se aisló de suero humano y de mosquitos hasta que ocurrió una epidemia en Tanzania en 1952–1953.1 Posteriormente ocurrieron brotes en África y Asia que afectaron principalmente a comunidades pequeñas o rurales. Sin embargo, en Asia se aislaron cepas de CHIKV durante grandes brotes urbanos en Bangkok, Tailandia en la década de 1960, y en Calcuta y Vellore, India durante las décadas de 1960 y 1970.

La fiebre chikungunya (CHIK) es una enfermedad emergente transmitida por mosquitos y causada por un alfavirus, el virus chikungunya (CHIKV). Esta enfermedad es transmitida principalmente por los mosquitos *Aedes aegypti* y *Aedes albopictus*, las mismas especies involucradas en la transmisión del dengue.

Las epidemias de CHIKV han mostrado históricamente una presentación cíclica, con periodos inter epidémicos que oscilan entre 4 y 30 años. Desde el año 2004, el CHIKV ha expandido su distribución geográfica mundial, provocando epidemias sostenidas de magnitud sin precedentes en Asia y África. Si bien algunas zonas de Asia y África se consideran endémicas para esta enfermedad, el virus produjo brotes en muchos territorios nuevos de las islas del Océano Índico y en Italia.<sup>44</sup>

Esta reciente reemergencia del CHIKV ha aumentado la preocupación y el interés respecto al impacto de este virus sobre la salud pública mundial. El control de la diseminación de los virus transmitidos por artropodos (arbovirus) en las Américas no ha sido muy exitoso. El dengue continúa causando estragos en muchas áreas de las Américas, extendiéndose desde los Estados Unidos por el norte hasta la Argentina por el sur.

Durante el primer trimestre del año 2010, ocurrieron varios brotes de dengue en la Región con una magnitud sin precedentes para esta época del año, especialmente en América Central y el Caribe,

Durante la última década, este virus ha evolucionado epidemiológicamente y ha expandido su rango geográfico desde Canadá hasta Argentina; en 2007 se detectaron casos humanos y equinos en Argentina. Asimismo, en 2010 se reportaron tres casos confirmados por laboratorio de un arbovirus relacionado, el virus de la encefalitis de San Luis.

Estos casos se presentaron en niños de 6 a 8 años de edad en Argentina (en la ciudad y en la provincia de Buenos Aires). Aunque actualmente no hay transmisión autóctona del CHIKV en las Américas, el riesgo de que se introduzca en las poblaciones locales de mosquitos vectores es probablemente mayor de lo que se había pensado, especialmente en áreas tropicales y subtropicales.

La CHIKV, está ampliamente distribuido. Esta amplia distribución de vectores competentes, sumada a la falta de exposición al CHIKV de la población americana, pone a la Región en riesgo de introducción y diseminación del virus.<sup>45</sup>

Los grandes brotes resultantes podrían colapsar los sistemas de atención de salud existentes y la infraestructura de salud pública, y potencialmente entorpecer algunos aspectos de la organización social. Entre el año 2006 y 2010 se detectaron 106 casos confirmados por laboratorio o probables de CHIKV en

viajeros que regresaban a los Estados Unidos, frente a solo 3 casos reportados entre 1995 y 2005.

También ha habido nueve casos importados de CHIK en los territorios franceses de las Américas desde 2006, tres en Martinica, tres en Guadalupe, y tres en Guyana. Hasta la fecha, ninguno de los casos relacionados con viajes ocasionó transmisión local, pero estos casos documentan un riesgo continuo de introducción y posible transmisión sostenida del CHIKV en las Américas.

No existe un tratamiento específico ni una vacuna comercialmente disponible para prevenir la infección por CHIKV. Hasta que se desarrolle una nueva vacuna, el único medio efectivo para su prevención consiste en proteger a los individuos contra las picaduras de mosquito.

Cabe resaltar, sin embargo, que el único método disponible para prevenir la transmisión durante una posible epidemia de CHIKV, es decir el control vectorial, rara vez se consiguió y nunca se mantuvo. Teniendo en cuenta estos factores, la Organización Panamericana de la Salud (OPS), con el apoyo de la División de Enfermedades Transmitidas por Vectores de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de los Estados Unidos (DVBD, CDC), formo un grupo de trabajo y convocó a una reunión en Lima, Perú, los días 21–23 de julio de 2010, para discutir la amenaza que este virus representa y para examinar las medidas que podrían tomarse para mitigarla.<sup>46</sup>

Luego de la identificación inicial del CHIKV, continuaron ocurriendo brotes esporádicos, pero se reporto poca actividad después de mediados de los años ochenta. No obstante, en 2004, un brote originado en la costa de Kenia se diseminó durante los dos años siguientes a Comoros, La Reunión y muchas otras islas del Océano Indico. Se estima que ocurrieron 500.000 casos desde la primavera de 2004 hasta el verano de 2006.



La epidemia se propago desde las islas del Océano Indico hasta la India, donde ocurrieron grandes brotes en 2006. Una vez introducido, el CHIKV se diseminó a 17 de los 28 estados de la India, infectando a más de 1,39 millones de personas antes de que terminara el año. El brote en la India continuó hasta 2010, con la aparición de nuevos casos en áreas no afectadas durante la fase inicial de la epidemia.

Los brotes también se diseminaron desde la India hasta las islas Andaman y Nicobar, Sri Lanka, las Maldivas, Singapur, Malasia e Indonesia a través de viajeros que se encontraban en la fase virémica. La preocupación por la propagación del CHIKV alcanzó su punto máximo en el año 2007, cuando se detectó que el virus se estaba diseminando de forma autóctona (humano mosquito-humano) en el norte de Italia, luego de ser introducido por un viajero virémico que regresaba de la India.<sup>47</sup>

Las tasas de ataque en las comunidades afectadas por las recientes epidemias oscilan entre 38–63 por ciento y en muchos de estos países se siguen reportando casos, aunque a niveles reducidos. Durante el año 2010, el virus continuó causando enfermedad en la India, Indonesia, Myanmar, Tailandia, las Maldivas y resurgió en la isla de La Reunión. En el 2010 también se identificaron casos importados en Taiwán, Francia y los Estados Unidos.

Estos casos se presentaron en viajeros virémicos que retornaban de Indonesia, La Reunión y la India, respectivamente. Durante los brotes recientes, se encontraron individuos virémicos con CHIKV en el Caribe (Martinica), los Estados Unidos y la Guayana Francesa.

Todos estos casos habían regresado de áreas con transmisión endémica o epidémica de CHIKV, por tanto, no se produjeron por transmisión autóctona. Sin embargo, estas áreas tienen mosquitos que son vectores competentes, así como huéspedes susceptibles no expuestos previamente; por consiguiente, pudieron haber mantenido la transmisión endémica del CHIKV en las Américas.

#### IV.2.1. Epidemiología

En diciembre 2013 se detectó por primera vez la transmisión autóctona del virus chikungunya en la Región de las Américas. Desde entonces y hasta la semana epidemiológica (SE) 35 del 2014, el virus tiene transmisión autóctona en 33 países y 9 territorios en la sub-región del Caribe.<sup>49</sup>

Anguila, Antigua y Barbuda, Dominica, Guadalupe, Guayana Francesa, Haití, Islas Vírgenes Británicas, Martinica, República Dominicana, Saint Kitts y Nevis, San Bartolomé, San Martín (Parte francesa), San Vicente y las Granadinas, Santa Lucía y Sint Maarten (Parte holandesa). La infección por virus chikungunya es una enfermedad que se transmite por la picadura del mosquito del género *Aedes*, particularmente *Aedes aegypti* y *Aedes albopictus*. Los síntomas de enfermedad aparecen generalmente después de un periodo de incubación de tres a siete días (rango: 1–12 días).

El virus chikungunya puede causar enfermedad aguda, subaguda y crónica. En la enfermedad aguda los síntomas se establecen de forma brusca y, de manera característica, comprenden fiebre alta y artralgia (predominantemente en manos y pies). Todos los grupos de edad y ambos sexos pueden ser afectados y de manera ocasional, se pueden presentar casos de co-infección con dengue.

Desde la última actualización epidemiológica publicada en la SE 7 del 2014, Antigua y Barbuda, Haití, la República Dominicana, San Vicente y las Granadinas y Saint Kitts y Nevis confirmaron los primeros casos de transmisión autóctona. Se han detectado casos importados en Aruba, los Estados Unidos de América y Panamá.

La situación epidemiológica en los territorios franceses hasta la SE 20 del 2014, muestra diferentes comportamientos. En San Martín y San Bartolomé, la circulación viral permanece moderada, mientras que en Martinica, Guadalupe y

Guayana Francesa, el número de casos sospechosos está aumentando en las últimas semanas.

En la República Dominicana se confirmó la circulación autóctona del virus en la semanas 13 del 2014, y hasta la SE 17, a nivel nacional se han registrado 8.058 casos sospechosos, de los cuales la provincia de San Cristóbal concentra el 68%. Veinte provincias han notificado brotes sospechosos de chikungunya, seis provincias (San Cristóbal, San Pedro de Macorís, Santo Domingo, Hato Mayor, Monte Plata y Barahona).

Todos han confirmado la transmisión autóctona de chikungunya y se han registrado casos importados de otras provincias en Puerto Plata y María Trinidad Sánchez. En este mismo contexto se han detectado tres casos de co-infección de chikungunya y dengue en las provincias de San Cristóbal (municipio de Nigua) y Santo Domingo (municipios de Boca Chica y Santo Domingo Norte).

Desde la confirmación de los primeros casos autóctonos de chikungunya en Haití en la SE 18 del 2014, y hasta la SE 20, a nivel nacional se han registrado 3.460 casos sospechosos. Los departamentos que han registrado el mayor número de casos son Ouest (2.225 casos), Nord- Ouest (418 casos), Sud Est (334 casos), Sud (212 casos) y Nippes (129 casos). Los 142 casos restantes están distribuidos en los otros cinco departamentos.<sup>51</sup>

Tanto en Haití como en la República Dominicana, el comportamiento epidemiológico del virus chikungunya ha mostrado una rápida diseminación dentro de los departamentos/provincias de cada país y ha ocasionado un aumento en la demanda de atención en salud. Esto requiere una adaptación de los servicios de salud para responder la demanda sin perder la calidad de la atención a otras patologías prevalentes, como dengue.

#### IV.2.2. Manifestaciones clínicas

En aproximadamente el 3 al 28 por ciento de las personas infectadas son asintomáticas, pero contribuye a la diseminación de la enfermedad. En las formas sintomáticas las manifestaciones clínicas pueden ser.<sup>52</sup>

a) Aguda: Fiebre alta de más de 39° C axilar, de comienzo brusco y dolores articulares severos, de 3 a 10 días de duración. Se acompaña de cefaleas, dolor de espalda difuso, mialgias, fatiga, náuseas, vómitos, poliartritis migratoria y conjuntivitis. Los síntomas articulares son simétricos y ocurren fundamentalmente en manos y pies, pero pueden estar presentes en articulaciones más proximales. Esta afectación articular obliga a los pacientes a permanecer postrados.

Una vez que desciende la fiebre, aproximadamente a los 2 o 3 días, puede aparecer rash máculo-papular en tronco y extremidades. En los niños, se presentan ampollas similares a las quemaduras. Pueden tener petequias y gingivorragias puntuales. En esta fase existe una ligera trombocitopenia ( $<100.000 \text{ mm}^3$ ), leucopenia, así como enzimas hepáticas, velocidad de eritrosedimentación y proteína C elevadas.

En la primera semana de la enfermedad, cuando el paciente está en fase virémica es necesario tomar medidas preventivas para evitar que sea picado por mosquitos. En general el cuadro es autolimitado. La etapa aguda dura unos pocos días a un par de semanas.

Subaguda: Como se mencionó, la mayoría de los pacientes a los 10 días evolucionan a la mejoría clínica. Sin embargo a los 2 o 3 meses los síntomas pueden reaparecer y presentar síntomas reumáticos como poliartritis distal, exacerbación del dolor en huesos previamente lesionados y tenosinovitis hipertrófica subaguda de muñecas y tobillos.

Algunos pacientes pueden desarrollar trastornos vasculares periféricos transitorios (Síndrome de Raynaud), así como síntomas depresivos, fatiga general y debilidad.

Crónica: Esta forma de presentación se define cuando los síntomas se mantienen por más de tres meses; y pueden permanecer durante un año o más. El síntoma más frecuente es la artralgia inflamatoria persistente en las articulaciones afectadas en la etapa aguda. También los pacientes presentan fatiga y depresión.<sup>53</sup>

Los factores de riesgo para las formas crónicas de la enfermedad son: edad menor de 5 años y mayor a 65 años, cuadro agudo severo y enfermedades articulares subyacentes. Estudios realizados en Sudáfrica, reportan que 12 a 18 por ciento de los pacientes infectados persisten con síntomas hasta 3 años después de contraer la enfermedad.

#### Manifestaciones atípicas

Las manifestaciones atípicas por virus Chikunguya se deben a efectos directos del virus, la respuesta inmunológica frente al virus o la toxicidad de los medicamentos. A nivel neurológico se describieron: meningoencefalitis, encefalopatía, convulsiones, neuropatía, síndrome de Guillain-Barré, síndrome cerebeloso, paresia y parálisis.

En la esfera ocular las manifestaciones más frecuentes son: neuritis óptica, retinitis, uveítis, entre otras. Las manifestaciones cardiovasculares descritas son miocarditis, pericarditis, insuficiencia cardíaca, arritmias. También se han descrito manifestaciones dermatológicas como hiperpigmentación fotosensible, úlceras intertriginosas similares a úlceras aftosas, dermatosis vesículo-bullosas; renales como nefritis e insuficiencia renal agudas y respiratorias, siendo la más frecuente la insuficiencia respiratoria.

#### IV.2.3. Diagnóstico de laboratorio

El diagnóstico definitivo de infección por dengue chikungunya, es hecho solamente en el laboratorio y depende del aislamiento viral, de la detección del antígeno viral o el RNA viral en el suero o tejido, o detección de anticuerpos específicos en el suero del paciente. Una muestra sanguínea en la fase aguda debe tomarse, tan pronto sea posible luego del inicio de la enfermedad febril.<sup>54</sup>

Cinco pruebas serológicas han sido usadas en el diagnóstico de infección por dengue: inhibición-hemaglutinación (IH), fijación de complemento (FC), neutralización (NT), prueba de inmunocaptura enzimática de la inmunoglobulina M (MAC-ELISA) e inmunoglobulina indirecta G (ELISA). De acuerdo con la prueba usada, el diagnóstico serológico inequívoco lo da el aumento significativo de cuatro veces o más en los títulos de anticuerpos específicos entre las muestras séricas de la fase aguda y la fase de convalecencia.

La batería antigénica de la mayoría de estas pruebas, incluye los cuatro serotipos del dengue, otros flavivirus como el virus de la fiebre amarilla, de la encefalitis japonesa, el virus de la encefalitis de San Luis, o flavivirus como el virus Chikungunya y el virus de la encefalitis equina.

La prueba de IH, es la más frecuentemente usada, es sensible, fácil de realizar, requiere un equipo mínimo, pero los anticuerpos IH pueden persistir por tiempos prolongados, de hasta 48 años o más, por lo que esta prueba es ideal para estudios seroepidemiológicos. Los títulos de anticuerpos IH, empiezan aparecer a niveles detectables para el día 5-6 de la enfermedad, los títulos de anticuerpos en la fase de convalecencia son generalmente superiores a 640 en infecciones primarias.

El contraste, en la respuesta anamnésica inmediata en infecciones secundarias o terciarias por dengue, los títulos de anticuerpos durante los primeros pocos días de la enfermedad se elevan a 5.120-10.240 o más.<sup>55</sup>

Por lo que títulos mayores o iguales de 1.280 en la fase aguda o convaleciente temprana son considerados evidencia presuntiva de infección reciente por dengue. La prueba CF, no es usada rutinariamente en el diagnóstico serológico de dengue. Es más difícil de realizar, requiere personal altamente capacitado, se basa en el principio de que el complemento es consumido durante las reacciones antígeno-anticuerpo.

Los anticuerpos CF aparecen posteriores a los anticuerpos HI, son específicos de infección primaria, y persisten por períodos cortos. En NT es la más específica y sensible prueba serológica para los virus dengue. La mayoría de los protocolos usados en los laboratorios incluyen las placas séricas de dilución y reducción.

En general los títulos de anticuerpos neutralizantes aumentan al mismo tiempo o más lentamente que los anticuerpos HI y ELISA, pero más rápido que los anticuerpos CF.

MAC-ELISA, es una prueba rápida y sencilla que requiere equipo poco sofisticado. El desarrollo de anticuerpos IgM anti dengue, puede presentarse para el día quinto de la enfermedad. Cerca del 93% de los pacientes desarrollan anticuerpos IgM detectables entre los 6-10 días del inicio de la enfermedad, en el 99% de los pacientes entre los días 10-20 tienen anticuerpos IgM detectables.

Los títulos de anticuerpos IgM en infección primaria, son significativamente mayores que en infecciones secundarias, aunque no es infrecuente obtener títulos de IgM de 320 en casos secundarios.

En muchas infecciones primarias, la IgM detectable puede persistir por más de 90 días, aunque lo normal es que ya no se detecten niveles a los 60 días de la infección.<sup>56</sup>

MAC-ELISA, es una invaluable herramienta para la vigilancia del dengue. El áreas donde el dengue no es endémico, se usa en la vigilancia clínica de las enfermedades virales, con la certeza de que cualquier positivo indica infección reciente en los últimos 2-3 meses.

Una apropiada serovigilancia, por MAC-ELISA durante una epidemia determina rápidamente su diseminación. Es de especial ayuda en pacientes hospitalizados, quienes son generalmente admitidos en fase tardía de la enfermedad. Se debe enfatizar que esta prueba no se debe usar en la forma de toma de decisiones en relación con el manejo del paciente.

Indirecta IgG-ELISA, es comparable con la prueba IH, y es usada para diferenciar una infección primaria o secundaria por dengue. Esta prueba es simple y fácil de realizar. No es específica y tiene reacciones cruzadas con otros flavivirus.

La utilidad del papel filtro en el diagnóstico serológico del dengue, tanto para la detección de inmunoglobulinas totales con la técnica de IH, ELISA y de anticuerpos IgM, ha sido demostrada.

Prueba optima para infección por Dengue que puede diferenciar las infecciones primarias y secundarias.

La prueba SD BIOLINE Dengue IgG/IgM es un ensayo inmunocromatográfico in vitro de fase sólida para la detección cualitativa y diferencial de los anticuerpos IgG y IgM contra el virus del dengue serotipo DEN-1, 2, 3 and 4.

Detección diferencial de anticuerpos IgG y IgM

Dengue IgG/IgM: Suero, Plasma

Dengue IgG/IgM WB: Suero, Plasma, Sangre entera

Resultado de la prueba: 3-líneas (IgG, IgM, control)



Diferenciación presuntiva entre las infecciones primarias y secundarias del dengue

Sin reactividad cruzada con otro grupo Flavivirus mediado y enfermedades transmitidas por los mosquitos

Dengue IgG/IgM WB: Sensibilidad 94.2%, Especificidad 96.4% (vs. la prueba HI)

Dengue IgG/IgM: Sensibilidad 94.6%, Especificidad 96.5% (vs. la prueba HI)

#### IV.3. Zika

Virus del Zika (VZIK) El VZIK es un virus ARN, recubierto, de la familia flaviviridae, género flavivirus, serocomplejo Spondweni, de polaridad positiva, cadena sencilla, que contiene 10,794 nucleótidos que codifican 3,419 amino ácidos.<sup>1</sup> Su genoma presenta la estructura convencional de los flavivirus correspondiente a 5´C-prM-E-NS1- NS2a-NS2b-NS3-NS4a-NS4b-NS5 3´. <sup>2</sup> que codifica las proteínas estructurales de la capsida, de membrana, de envoltura; y las no estructurales NS.<sup>57</sup>

La familia flaviviridae incluye una gran cantidad de patógenos humanos, en su mayoría transmitidos por garrapatas y por mosquitos, que en sus orígenes evolucionaron de un ancestro común, que no tenía la capacidad de transmisión vectorial. No está claro cuáles son los animales reservorios del VZIK pero basándose en hallazgos serológicos y virológicos se ha demostrado infección natural por VZIK en diversos tipos de primates no homínidos y otros mamíferos como la cebra, el elefante y algunos roedores.

##### IV.3.1. Formas de transmisión

El VZIK es transmitido por vectores especialmente por mosquitos Aedes; se han reportado otras vías de transmisión no vectorial, como la vía sexual (semen), la sangre, los trasplantes, orina, saliva, la perinatal y la transplacentar.

Transmisión vectorial del VZIK El mosquito *Aedes aegypti* es el principal vector del VZIK en América.

Los seres humanos se infectan por picaduras de hembras infectadas.<sup>14</sup> Este mosquito es el mismo que transmite el dengue, Chikungunya y la fiebre amarilla. *Aedes aegypti* es un vector doméstico que de preferencia se alimenta y descansa en el intra-domicilio (endofagia y endofilia, respectivamente), su fuente de alimento primordial son los seres humanos (antropofilia), y puede alimentarse en varias ocasiones durante su ciclo de reproducción, transmitiendo el virus si se trata de una hembra infectada.<sup>58</sup>

También se ha atribuido transmisión de Zika a *Aedes albopictus*, que es una especie originaria de la selva asiática, que se ha adaptado a entornos rurales, suburbanos y urbanos habitados por personas, pero que aún no logra tener la gran competencia vectorial de *Aedes aegypti* para la transmisión de arbovirus en el continente.

La hembra de *Aedes* es hematófaga obligatoria y requiere alimentarse de sangre para poder cumplir con su ciclo reproductivo. La hembra adquiere la infección cuando se alimenta de una persona infectada. Como se ha demostrado en otros flavivirus es posible que exista transmisión vertical de Zika de una hembra de *Aedes* infectada a su progenie de huevos. Por lo general *Aedes* se alimenta durante el día, temprano en la mañana (5:00 – 8:00 am) y al atardecer (4:00-6:00 pm).

Al alimentarse de una persona infectada con VZIK, el virus infecta el intestino medio del mosquito y luego se extiende hasta las glándulas salivales en un período de entre 5 y 10 días (período extrínseco).<sup>17</sup> Tras este período de incubación, el mosquito puede transmitir el virus a las personas al picarlas.

Transmisión no vectorial En el período de febrero 6 al 22 del 2016.

Los Centros de Control de Enfermedades de Atlanta (CDC) publicaron 14 casos en Estados Unidos en los que se sospechaba transmisión sexual de VZIK en mujeres cuyo único factor de riesgo era el de haber tenido contacto sexual con una pareja masculina sintomática o que su pareja hubiese viajado recientemente a una zona de transmisión activa del virus.

Se ha descrito que el VZIK puede estar presente en el semen por más tiempo que en la sangre, pero no se sabe con certeza por cuánto tiempo. Tampoco se sabe si los hombres infectados que nunca han presentado síntomas pueden tener el VZIK en su semen o si pueden transmitir el VZIK mediante el contacto sexual, o si una mujer puede transmitir el VZIK a sus parejas sexuales, o si el VZIK puede contagiarse a través del sexo oral.<sup>59</sup>

Se ha descrito que existe el riesgo de otras vías de transmisión del VZIK entre las que se incluye las transfusiones de sangre y hemoderivados, lactancia materna, gotas de Flüge y por mordeduras. La posible transmisión de VZIK por transfusiones de sangre se magnifica al considerar que, alrededor de un 80% de las infecciones agudas por este virus son asintomáticas, y hasta el momento no se realizan pruebas de tamizaje para este virus en ningún banco de sangre del mundo. Por tal motivo, la OPS-OMS, emitió en el 2016 una serie de recomendaciones a los servicios de sangre tendientes a disminuir el impacto del VZIK en la seguridad de los suministros de sangre.

#### IV.3.2. Patogénesis

La información sobre la patogénesis de Zika es escasa pero se ha descrito que los flavivirus transmitidos por mosquitos se replican inicialmente en células humanas permisivas vía receptores específicos. Las células blanco iniciales para la infección con VZIK son las localizadas en la epidermis y en la dermis, ya que constituyen la primera línea de defensa.<sup>60</sup>

Al ser inoculado el VZIK entra y tiene contacto con las células del huésped principalmente con las células endoteliales, macrófagos, células dendríticas y

monocitos, incluso con fibroblastos y queratinocitos, e interactúan a través de receptores de flavivirus. En modelo de ratón, el Zika ha mostrado un alto neurotropismo. Las células cerebrales de ratones infectadas con el virus, muestran en el examen histopatológico, degeneración neuronal, infiltración celular, y reblandecimiento del cerebro con replicación viral en células astrogiales y neuronas.

En el mismo modelo animal también el Zika ha mostrado inflamación en músculo esquelético y en tejido miocárdico. Hallazgos en la autopsia de un feto y el estudio de la placenta se relacionan fuertemente a establecer una relación de neurotropismo del ZIKV. Estos hallazgos se pueden asociar a los casos de microcefalia presentados en madres con infección por ZIKV en el primer trimestre. Se ha visto que otros flavivirus llegan al tejido nervioso por infección de las células endoteliales y causan encefalitis, en el caso del virus del Zika esto aún no está claro.

El marcado neurotropismo de Zika y la persistencia del virus en tejido cerebral pueden explicar parcialmente la microcefalia, las complicaciones neurológicas y las anomalías fetales asociadas a la infección congénita por Zika.<sup>10, 24,27</sup> Se ha relacionado la infección como causa de cicatrización coriorretiniana y posibles anomalías oculares en niños con microcefalia. Las lesiones oculares se han descrito y se han asociado presuntivamente al virus, principalmente durante el primer y segundo trimestre de embarazo. Las anomalías oculares estuvieron presentes en el 35% de los casos de microcefalia asociada a Zika.

#### IV.3.3. Signos y síntomas

Los síntomas de enfermedad aparecen generalmente después de un periodo de incubación de 2-14 días. <sup>29</sup>En términos generales no suelen producirse casos mortales. Tampoco se han descrito hasta el momento complicaciones hemorrágicas del dengue o las formas severas de artralgia de Chikungunya. La infección puede cursar en forma asintomática (70-80% de los casos), o

presentarse con signos y síntomas clínicos similares a los de otras infecciones por arbovirus, pero de forma más leve.<sup>61</sup>

Los síntomas duran de 4 a 7 días, y suelen auto limitarse. Los síndromes clínicos o la forma sintomática de infección por Zika puede ser dividida en dos grandes categorías: Fiebre por Zika y síndrome congénito por Zika.

Fiebre por Zika La Fiebre por Zika comparte los signos y síntomas con el cuadro clínico de dengue y de Chikungunya<sup>30</sup> Algunos autores sugieren que la Fiebre por Zika puede distinguirse del dengue y del Chikungunya por el predominio de edema en pies y manos, cefalea y malestar general de menor intensidad, y menor trombocitopenia.

Sin embargo, ninguna de las manifestaciones descritas es patognomónica de Zika y se requiere de confirmación laboratorial para poder excluir co-infección con estos arbovirus y con otros agentes infecciosos presentes en zonas tropicales. Síndrome Neurológico Asociado al Zika Se conoce como Síndrome de Guillain Barré (SGB) a una serie heterogénea de neuropatías periféricas de alivio espontáneo mediadas inmunológicamente.<sup>62</sup>

El hallazgo común en ellas es la polirradiculo-neuropatía de evolución rápida que se desencadena casi siempre después de un proceso de tipo infeccioso. Se manifiesta más frecuentemente con parálisis motora simétrica, con o sin pérdida de la sensibilidad, y en ocasiones con alteraciones de tipo autonómico. El SGB suele afectar a personas de cualquier edad y sexo con 2 picos de presentación: uno en la etapa adulta joven y otra en ancianos, es rara en niños menores de un año de edad.

El SGB tiene una incidencia mundial de 1-4 por 100,000 personas. Estudios realizados en Honduras han reportado una incidencia de SGB de 1.4 por 100,000 personas por año en el 2003.<sup>34</sup> En una serie de 29 casos de SGB publicada en el 2009, se encontró una alta incidencia de formas axonales del SGB, presentando una mayor severidad, discapacidad y un incremento de los días de hospitalización en relación a las formas desmielinizantes.

## VI. OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

Variable	Definición	Indicador	Escala
Dengue	Infección vírica transmitida por la picadura de las hembras infectadas de mosquitos del género Aedes.	Caso positivo Caso negativo	Numérica
Chicungunya	enfermedad vírica transmitida por la picadura de mosquitos hembra infectados, Aedes aegypti y Aedes albopictus, por un virus ARN del género alfavirus, familia Togaviriade	Caso positivo Caso negativo	Numérica
Edad	Es el tiempo transcurrido desde el nacimiento de una persona hasta la actualidad	Años cumplidos	Numérica
Sexo	El sexo es un conjunto de características biológicas, físicas, fisiológicas y anatómicas que definen a los seres humanos como hombre y mujer	Masculino Femenino	Nominal
Procedencia	Área o región en la que reside un individuo	Zona urbana Zona rural	Nominal
Manifestaciones clínicas	Manifestaciones objetivas y subjetivas que se encuentran durante la exploración médica.	Artritis Poliartralgia bilateral Cefalea Dolor ocular retroocular Dolor lumbar Rash/Exantema Conjuntivitis purulenta Náuseas Vómitos Otras	Nominal
IgG	Tipo de anticuerpo más abundante en los líquidos corporales. Brinda protección contra las bacterias y las infecciones virales.	Resultado de laboratorio Positivo Negativo	Numérica
IgM	Se encuentra principalmente en la sangre y en el líquido linfático. Es el primer anticuerpo que el cuerpo genera para combatir una infección.	Resultado de laboratorio Positivo Negativo	Numérica
Manejo del dengue y la	Tratamiento aplicado en los pacientes con las enfermedades	Ingresado Ambulatorio	Nominal

chicungunya		Antipiréticos Analgésicos Vitamínicos	
Secuela	Lesión o trastorno remanente tras una enfermedad o un traumatismo	Fatiga Dolor Inflamación articular Deformidad ósea Deformidad muscular Picor muscular	Nominal

## **VII. MATERIAL Y MÉTODOS**

### VII.1. Tipo de estudio

Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo y de corte transversal con el objetivo de verificar el diagnóstico y el manejo que se les dio a los pacientes con sintomatología sugestiva de dengue, chikungunya y zika en Atención Primaria del Hospital Central de Las Fuerzas Armadas entre el 2015-2018.

### VII.2. Demarcación geográfica

El estudio fue realizado en el Hospital Central de Las Fuerzas Armadas, ubicado en el Ensanche Naco, el cual corresponde a un tercer nivel de atención y delimitado, al Norte, por la calle Dr. Heriberto Pieter, al Sur, por la calle Prof. Aliro Paulino, al Este, por la calle Ortega y Gasset y al Oeste, por la calle del Carmen

### VI.3. Universo

Estuvo constituido por 405 pacientes con sintomatología de dengue, chikungunya y zika asistidos en el servicio de Atención Primaria del Hospital Central de Las Fuerzas Armadas entre el 2015-2018.

### VI.4. Muestra

Estuvo constituida por 66 pacientes positivos al dengue, chikungunya y Zika asistidos en el servicio de Atención Primaria del Hospital Central de Las Fuerzas Armadas entre el 2015-2018.

### VI.5. Criterios de inclusión

- . Pacientes atendidos en el centro hospitalario atendida en el período de estudio
- . Pacientes con presencia de dengue, chikungunya y zika.
- . Pacientes que su expediente clínico aparezca.

### VI.6. Criterios de exclusión

- . Pacientes positivas a otros virus.
- . Pacientes con expedientes clínicos incompletos.



#### VI.7. Instrumento de recolección de los datos

Para la recolección de los datos se diseñó un cuestionario que incluye entre sus variables, datos socio demográficos como: edad, sexo, procedencia, manejo y secuela, con preguntas abiertas y cerradas orientadas a las variables del estudio.

#### VI.8. Procedimiento

Luego de aceptado el tema en la Unidad de Residencias Médicas de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad Pedro Henríquez Ureña, se procedió llevar el perfil de la investigación a la Escuela de Medicina. Luego de aprobada, se revisaron los libros y los expedientes clínicos de los pacientes del Departamento de la consulta de Atención Primaria del hospital, luego de identificados fue organizados uno a uno y se escogieron los que se presenten positivos al Dengue, Chicungunya y Zika.

#### VI.9. Tabulación

La muestra fue procesada mediante el programa de computadora digital: Excel.

#### VI.10. Análisis

La información obtenida se presentó en cuadros y gráficos, ayudados por el medio electrónico, computados a través de los programas Excel 2007, se realizaron cálculos en porcentajes y se representa la información en distribución de frecuencia simple.

#### VI.11. Principios éticos

El presente estudio fue ejecutado con apego a las informativas éticas internacionales, incluyendo los aspectos relevantes de la Declaración de Helsinki y las pautas del Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas.

El protocolo de estudio y los instrumentos diseñados para el mismo serán sometidos a la revisión del comité de la universidad a través de la Escuela de Medicina y de la Coordinación de la Unidad de Investigación de la Universidad, así como del Hospital Central de Las Fuerzas Armadas, cuya aprobación será el requisito para el inicio del proceso de recopilación y verificación de datos.

El estudio implicará el manejo de datos identificatorios ofrecidos por el personal que labora en el centro de salud, los mismos fueron manejados con suma cautela. Todos los datos recopilados en este estudio fueron manejados con el estricto apego a la confidencialidad, la identidad contenida en los expedientes clínicos será protegida en todo momento. Finalmente toda la información fue incluida en el texto del presente estudio, tomada en otros autores fue justificada por su llamada correspondiente.

## VIII. RESULTADOS

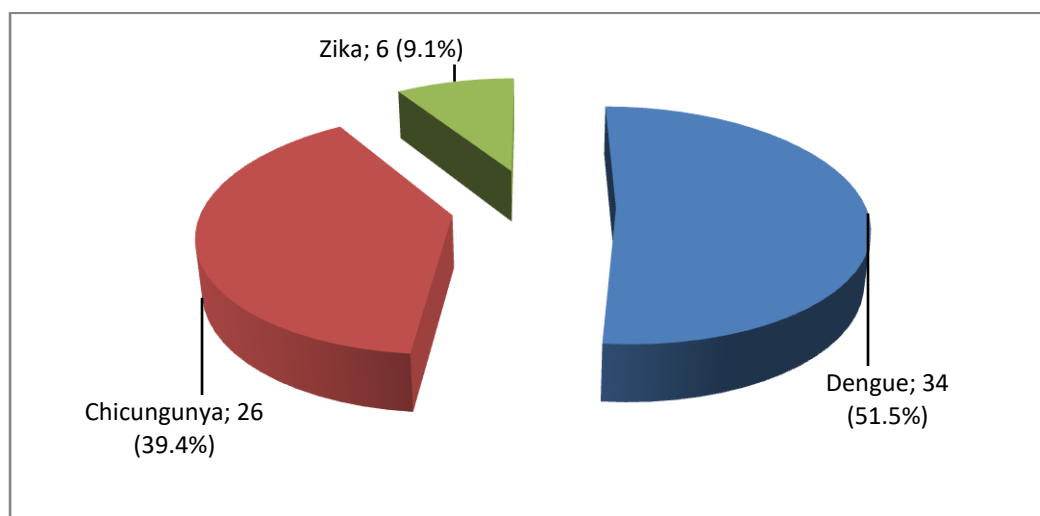
Cuadro 1. Casos de dengue, chicungunya y zika en Atención Primaria del Hospital Central de Las Fuerzas Armadas entre el 2015-2018.

Enfermedades	Frecuencia	%
Dengue	34	51.5
Chicungunya	26	39.4
Zika	6	9.1
Total	66	100.0

Fuente: Expedientes clínicos

Se evidenció que el 51.5 por ciento de los casos fueron confirmados como dengue un 39.4 por ciento como chicungunya y el 9.1 por ciento como Zika.

Gráfico 1. Casos de dengue, chicungunya y zika en Atención Primaria del Hospital Central de Las Fuerzas Armadas entre el 2015-2018.



Fuente: Cuadro 1

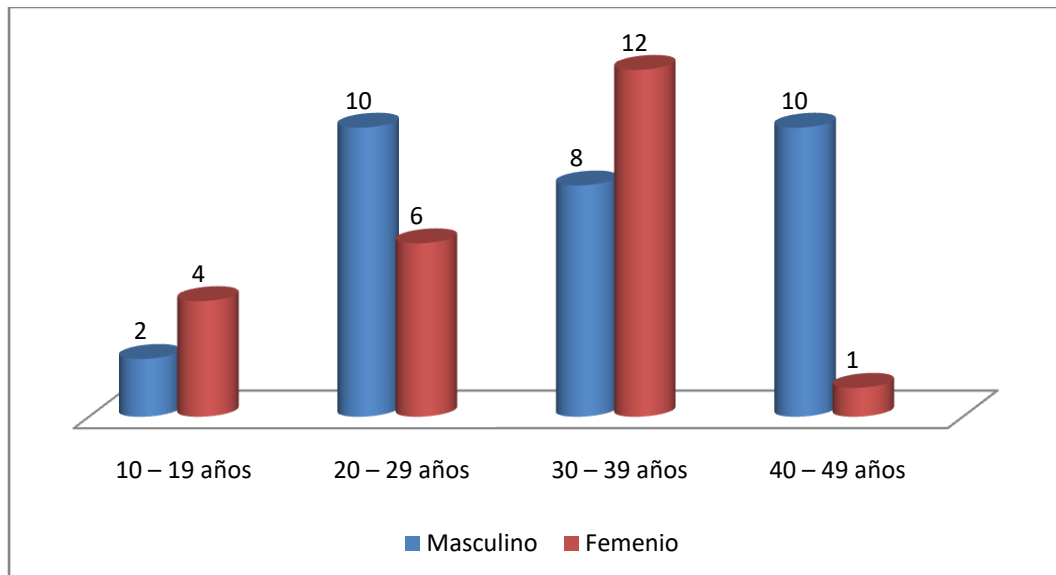
Cuadro 2. Edad y sexo de los casos de dengue, chikungunya y zika en Atención Primaria del Hospital Central de Las Fuerzas Armadas entre el 2015-2018.

Edad (años)	Sexo				Total	
	Masculino		Femenino		No.	%
	No.	%	No.	%		
10 – 19	2	33.3	4	66.7	6	9.1
20 – 29	10	62.5	6	37.5	16	24.2
30 – 39	8	40.0	12	60.0	20	30.3
40 – 49	10	90.9	1	9.1	11	16.7
50 – 59	2	20.0	8	80.0	10	15.1
≥ 60	2	66.7	1	33.3	3	4.5
Total	34	51.5	32	48.5	66	100.0

Fuente: Expedientes clínicos

Se encontró que el 51.5 por ciento de los pacientes correspondieron al sexo masculino, mientras que un 30.3 por ciento se hallaron entre 30-39 años.

Gráfico 2. Edad y sexo de los casos de dengue, chikungunya y zika en Atención Primaria del Hospital Central de Las Fuerzas Armadas entre el 2015-2018.



Fuente: Cuadro 2

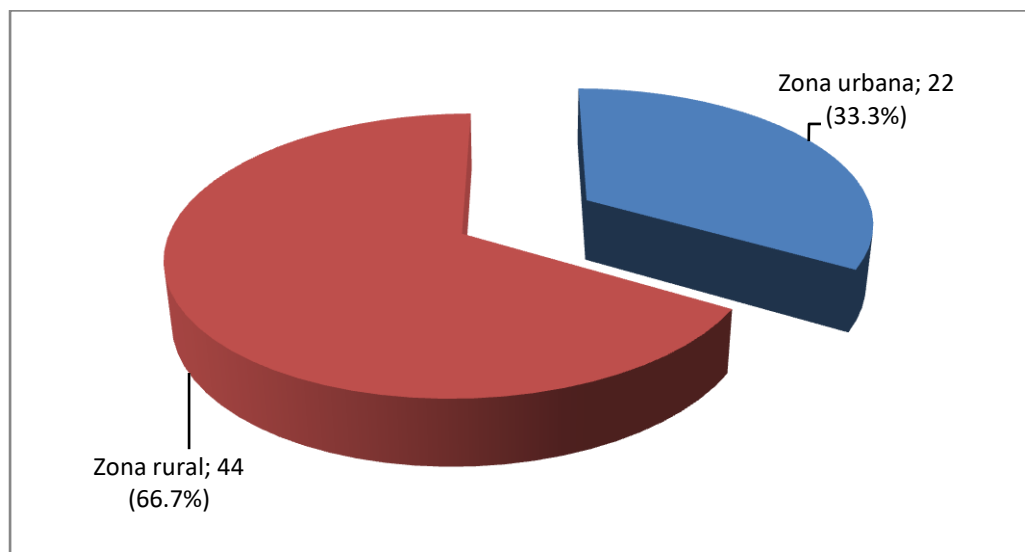
Cuadro 3. Procedencia de los pacientes positivos a dengue, chicungunya y zika en Atención Primaria del Hospital Central de Las Fuerzas Armadas entre el 2015-2018.

Procedencia	Frecuencia	%
Zona urbana	22	66.7
Zona rural	44	33.3
Total	66	100.0

Fuente: Expedientes clínicos

Se observó que un 66.7 por ciento de los pacientes procedían de la zona rural.

Gráfico 3. Procedencia de los pacientes positivos a dengue, chicungunya y zika en Atención Primaria del Hospital Central de Las Fuerzas Armadas entre el 2015-2018.



Fuente: Cuadro 3

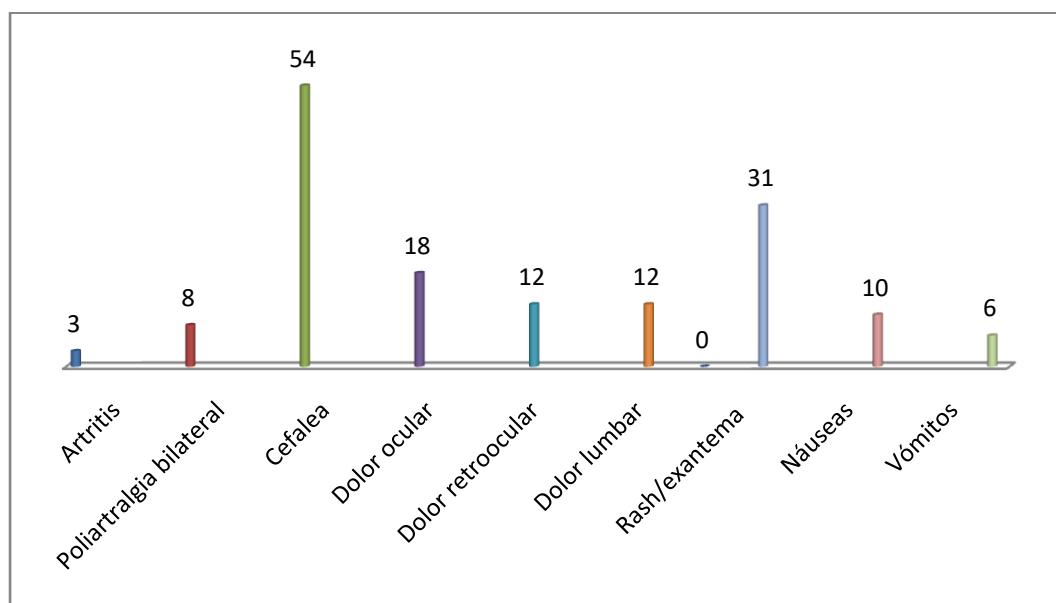
Cuadro 4. Manifestaciones clínicas de los pacientes positivos a dengue, chicungunya y zika en Atención Primaria del Hospital Central de Las Fuerzas Armadas entre el 2015-2018.

Manifestaciones clínicas	Frecuencia (n=66)	%
Artritis	3	4.5
Poliartralgia bilateral	8	12.1
Cefalea	54	81.8
Dolor ocular	18	27.3
Dolor retroocular	12	18.2
Dolor lumbar	12	18.2
Rash/exantema	31	47.0
Náuseas	10	15.1
Vómitos	6	9.1

Fuente: Expedientes clínicos

Se evidenció que la cefalea estuvo presente en el 81.8 por ciento de los pacientes, seguida por un 47 por ciento correspondiente a rash/exantema.

Gráfico 4. Manifestaciones clínicas de los pacientes positivos a dengue, chicungunya y zika en Atención Primaria del Hospital Central de Las Fuerzas Armadas entre el 2015-2018.



Fuente: Cuadro 4

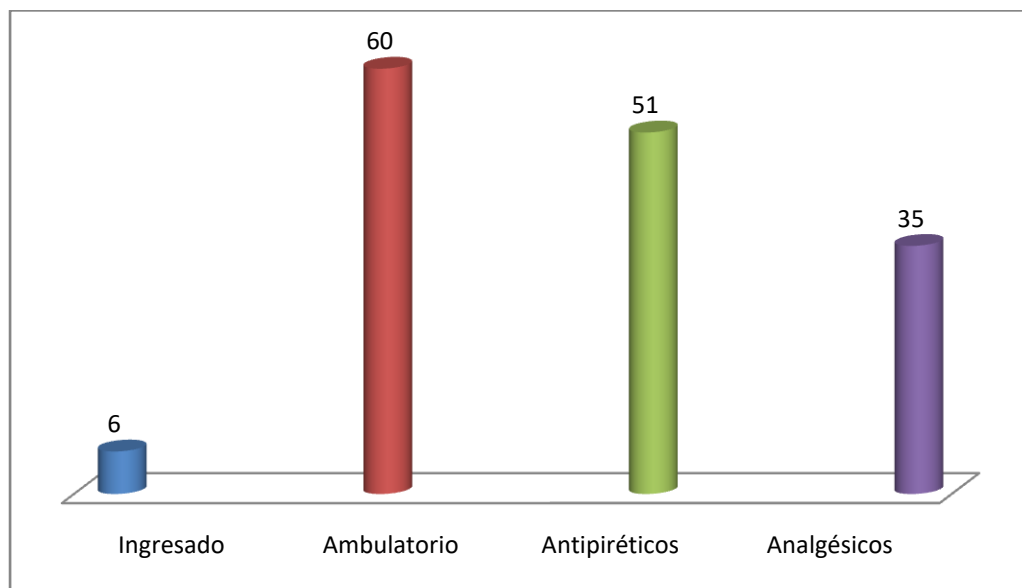
Cuadro 5. Manejo de los pacientes positivos a dengue, chicungunya y zika en Atención Primaria del Hospital Central de Las Fuerzas Armadas entre el 2015-2018.

Manejo	Frecuencia (n=66)	%
Ingresado	6	9.1
Ambulatorio	60	90.9
Antipiréticos	51	77.3
Analgésicos	35	50.3

Fuente: Expedientes clínicos

Se evidenció que el 9.1 por ciento de los pacientes fueron ingresados, mientras que el 90.9 por ciento fueron tratados ambulatoriamente.

Gráfico 5. Manejo de los pacientes positivos a dengue, chicungunya y zika en Atención Primaria del Hospital Central de Las Fuerzas Armadas entre el 2015-2018.



Fuente: Cuadro 5

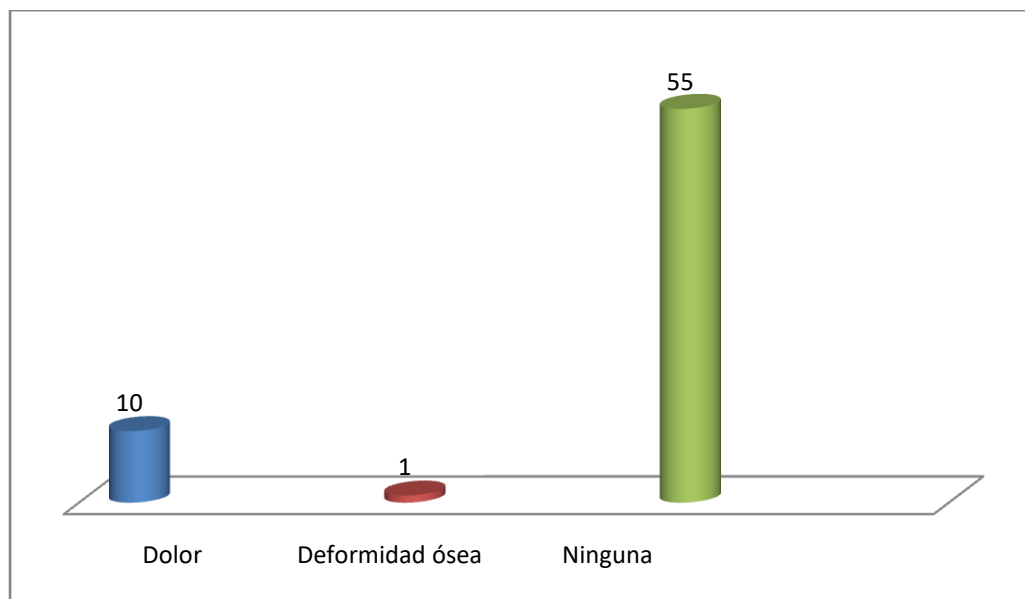
Cuadro 6. Secuela en los pacientes positivos a dengue, chikungunya y zika en Atención Primaria del Hospital Central de Las Fuerzas Armadas entre el 2015-2018.

Secuela	Frecuencia	%
Dolor	10	15.1
Deformidad ósea	1	1.5
Ninguna	55	83.4
Total	35	100.0

Fuente: Expedientes clínicos

Se observó que el 15.1 por ciento de los pacientes presentaron dolor como secuela.

Gráfico 6. Secuela en los pacientes positivos a dengue, chikungunya y zika en Atención Primaria del Hospital Central de Las Fuerzas Armadas entre el 2015-2018.



Fuente: Cuadro 6



## IX. DISCUSIÓN

Las enfermedades causadas por arbovirus (enfermedades víricas transmitidas por artrópodos), transmitidas por *Aedes aegypti* como son: el Dengue (Flaviviridae: Flavivirus; DENV-1, DENV-2, DENV-3, DENV-4), el chikungunya (Togaviridae: Alphavirus, CHIKV) y la fiebre por zika (Flaviviridae: Flavivirus; ZIKV) se incrementaron tanto en incidencia como en distribución geográfica. La incidencia del dengue ha aumentado 30 veces en los últimos 50 años, con cientos de millones de casos anuales. A partir del 2004, el chikungunya se esparció activamente desde África hasta el océano Índico, Asia, el sudeste asiático, Oceanía y Europa, donde se infestaron millones de casos.

El chikungunya llegó a la región americana en el 2013, se esparció rápidamente y se contabilizaron cerca de dos millones de pacientes infectados. El Virus del Zika se diseminó de África hacia el sudeste asiático y las islas del Pacífico y en el continente americano se ha disgregado rápidamente. Producto a que el principal vector urbano de estos arbovirus es el *Aedes aegypti*, constituye una posibilidad real la presencia de hasta seis virus distintos circulando simultáneamente, en *Aedes aegypti* y en humanos residentes en los grandes centros urbanos de América tropical. En este estudio se evidenció que el 51.5 por ciento de los casos fueron confirmados como dengue, debido a que este agente resulta ser endémico en República Dominicana.

Respecto a la distribución por edad, se encontró que el 30.3 por ciento de los casos correspondió al grupo de 20-29 años, y con un promedio de edad de 32.5 años. Dentro de este grupo etario, 7 de cada 10 entrevistados eran de sexo masculino, siendo esta la población con menor consulta a las instituciones de salud. Se observa que los extremos de la vida tienen los porcentajes más bajos, esto en representación a la niñez y el adulto mayor. Además, se observa que el 51.5 por ciento son de sexo masculino, dejando 48.5 por ciento representado por el sexo femenino, Jerez *et al*, en su estudio sobre el comportamiento clínico de los eventos de dengue, chikungunya y zika asociados al vector *Aedes aegypti* entre los años 2010-2015 Los resultados fueron el sexo más afectado fue el femenino con 72.6 por ciento, la edad de

mayor presentación fue de 35-49 con 22.7 por ciento. Los datos obtenidos en el estudio socioepidemiológico de dengue en Trujillo, Perú en el año 2011 en el cual predominó el sexo femenino con un 64.2%. Se puede comparar con las cifras planteadas en el diagnóstico Nacional de Salud en el MSPAS del año 2012 en el cual predomina sexo femenino (51%) a nivel nacional.

De acuerdo con la procedencia, se evidenció que en su mayoría eran de la zona urbana, no observándose asociación estadísticamente entre esta variable y los casos de las enfermedades en cuestión, es decir estas no tienen predilección por ninguna zona del país para hacer su aparición

Al analizar las manifestaciones clínicas, se evidenció que la cefalea, con un 81.8 por ciento y el rash/exantema, para un 47 por ciento fueron las de mayores relevancias. Hallazgo coincidente con el estudio de Álvarez y cols., sobre Dengue, chikungunya, Virus de Zika y determinantes sociales, donde se evidenció que estas manifestaciones fueron la de mayor frecuencia. De acuerdo a la Organización Mundial de la Salud, en su estudio sobre las directrices para el Manejo Clínico de la del 2008, el dolor de las articulaciones tiende a ser peor en la mañana, aliviada por el ejercicio leve y agravado por los movimientos bruscos. Los tobillos, las muñecas y las articulaciones pequeñas de la mano tienden a ser las más afectadas. También puede afectar articulaciones más grandes como la rodilla, hombro y columna vertebral. Se ha descrito artritis migratoria con efusiones en cerca del 70 por ciento de los casos.

En relación al manejo, se evidenció que un 9.1 por ciento de los pacientes fueron ingresados y un 90.1 por ciento se les dio tratamiento ambulatorio, la mayoría de los casos ingresados fueron ocasionados por la chikungunya, siendo utilizado los antipiréticos, en un 77.3 por ciento y los analgésicos, en un 50.3 por ciento. Vázquez y cols., en el 2015, señala que el cuadro clínico se puede tratar con medicamentos que alivien las molestias del paciente, sobre todo analgésicos que disminuyan la fiebre y el dolor, como el paracetamol. Se debe evitar la aspirina y otros antiinflamatorios porque pueden alterar la coagulación de la sangre en cuadros clínicos similares de mayor riesgo como el Dengue. Si el dolor articular no cede se podrían utilizar opioídes como el tramador o la morfina.

## **X. CONCLUSIONES**

1. El 51.5 por ciento de los casos fueron confirmados como dengue un 39.4 por ciento como chicungunya y el 9.1 por ciento como Zika.
2. El 51.5 por ciento de los pacientes correspondieron al sexo masculino, mientras que un 30.3 por ciento se hallaron entre 30-39 años.
3. Un 66.7 por ciento de los pacientes procedían de la zona rural.
4. La cefalea estuvo presente en el 81.8 por ciento de los pacientes, seguida por un 47 por ciento correspondiente a rash/exantema.
5. El 9.1 por ciento de los pacientes fueron ingresados, mientras que el 90.9 por ciento fueron tratados ambulatoriamente.
6. El 15.1 por ciento de los pacientes presentaron dolor como secuela.

## **X. RECOMENDACIONES**

1. Es necesario fortalecer los programas para la prevención de enfermedades y la vigilancia de las poblaciones para reducir la densidad y la transmisión de la enfermedad, incrementando la capacidad de diagnóstico y la vigilancia clínica y epidemiológica, organizar suministros de agua seguros y confiables, incrementando el personal entrenado y fortaleciendo la investigación de estas enfermedades en estudio, así como mejorar la educación comunitaria en materia de salud, promover prácticas de higiene e incrementar la conciencia y capacidad de acción de la comunidad
2. Fortalecer el proceso de implementación de los lineamientos para el manejo de enfermedades vectoriales, basados en las recomendaciones de OPS/OMS, encaminados a disminuir la letalidad por (dengue, Chikunguya, Zika) en cada país.
3. Desarrollar iniciativas de intercambio de aprendizajes entre Equipos de los países abordados que permita identificar potenciales líneas de cooperación técnica horizontal, que deben constituir también el precedente para otras formas de respuesta a los brotes y a las situaciones que potencialmente pueden escapar de la capacidad de respuesta de cada país.

### **A la población en general**

4. Eliminación de todos los criaderos de mosquitos, es decir, de todos los recipientes que contienen agua tanto en el interior de las casas como en sus alrededores.
5. Si los recipientes no pueden eliminarse porque se usan permanentemente debe evitarse que acumulen agua, dándolos vuelta (baldes, palanganas, tambores) o vaciándolos permanentemente (portamacetas, bebederos).

## XI. REFERENCIAS

1. Alvarado V, Ramírez E, Paredes S. Caracterización clínica del dengue y variables predictoras de gravedad en pacientes pediátricos en un hospital de segundo nivel en Chilpancingo, Guerrero, México: serie de casos. 2017:12-17.
2. Alves MJ, Osorio H, Ze-Ze L. REVIVE 2011 – Culicídeos. Lisbon: Instituto Nacional de Saude Dr. Ricardo Jorge (INSA). Portuguese; 2011:34-37.
3. Amparo Y, Castillo N, Tejeda C. frecuencia de dengue en niños de 1-12 años en el Hospital General Plaza de la Salud en el período enero junio-2012. Tesis de grado, UASD, 2012:12-15.
4. Amparo Y, Castillo N, Tejeda C. frecuencia de dengue en niños de 1-12 años en el Hospital General Plaza de la Salud en el período enero junio-2012. Tesis de grado, UASD, 2015:12-15.
5. De Jesús D, Garo I, Santos L. Verificar los casos de dengue asistidos en el Hospital Materno – Infantil San Lorenzo de Los Mina, Enero-Julio, 2016. Santo Domingo, 2017:12-16.
6. Pérez E, De La Cruz J, Gómez J., Impacto y las características del Virus de la Chicungunya en los estudiantes de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad Autónoma de Santo Domingo durante el semestre 2014. Santo Domingo, 2015:23-25.
7. Jerez I, Thompson V. Evaluación del comportamiento de los eventos de dengue, chikungunya y zika asociados al vector aedes aegypti entre los años 2010-2015 para el fortalecimiento de la prevención de los brotes en el barrio el centro del municipio de Villeta Cundinamarca. Colombia, 2017:25-28.
8. Álvarez Escobar M del C, Torres Álvarez A, Torres Álvarez A, Semper González A, Romeo Almanza D. Dengue, chikungunya, Virus de Zika. Determinantes sociales. Rev Méd Electrón [citado: 10/5/2019. Disponible en: <http://www.revmedicaelectronica.sld.cu/index.php/rme/article/view/1821/3693>
9. Arredondo A, González I, Martínez S. Resultados del tratamiento de los de adultos con dengue severo en la Unidad de Terapia Intensiva del Hospital Amalia Simoni, en la provincia de Camagüey durante los brotes de los años 2012 y 2014, Tesis de grado, 2014:1-6.

10. Balmaceda Hechavarría, Ángel. Manual de procedimientos de técnicas para el diagnóstico del dengue. Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud. 2011:23-27.
11. Behrman R, Kliegman R. Nelson Tratado de Pediatría. 20 ed. Madrid: McGraw-Hill Interamericana 2014:823-827.
12. Bombino Companioni Y. Evaluación rápida sobre el nivel de información para evitar los focos de Aedes aegypti y la percepción de riesgo de enfermar de dengue en la población del municipio Cotorro. Año 2012. Reporte Técnico de Vigilancia .2013;11(4).1-6.
13. Brachman PS. Control of communicable diseases manual, 20th ed. Washington, DC, American Public Health Association, 2010 (ISBN 0-87553-182-2).
14. Braunwald E. Principios de medicina interna de Harrison, 17a ed. México. McGraw Hill interamericana, 2009; 11: 2769-2796.
15. Caballero R. Concepciones culturales sobre el dengue en contextos urbanos de México. Rev. Saúde Pública. 2011;40(1):67-70.
16. Figueroa L, Imbert J, Figueroa A. López I. Bases mínimas para la elaboración de un protocolo para la prevención, detección y el control de la fiebre roja (dengue en Hidalgo) Ciencia Universitaria 2012:34-37.
17. Gordillo L. Nivel de Conocimientos sobre la enfermedad del Dengue en personal Médico e Internos de Medicina de hospitales del Ministerio de Salud del Departamento de Lambayeque [Tesis para optar por el título de Médico Cirujano]. Lambayeque: Universidad Nacional Pedro Ruíz Gallo; 2011:12-15.
18. Gómez D, Causil C. Caracterización clínica del dengue en un hospital infantil de Cartagena (Colombia). Revista Científica Salud Uninorte, 2014;30(3):1-6.
19. Guzmán M, García G, Kouri G. Dengue y fiebre hemorrágica del dengue, un problema de salud mundial. Rev Cub MED TROP, 201;60(1):5-9.
20. Guzmán MG, García Kourí G. El dengue y el dengue hemorrágico: prioridades de investigación. Rev Panam Salud Publica. 2008;19(3):204–15.
21. Harwood, R.F.; James, M.T. Entomología médica y veterinaria. Edit. Limusa, México, D.F., 2010:236-238.

22. Heymann DL. El control de las enfermedades transmisibles. 19ª ed. Washington, D.C.: OPS ed. 2011.
23. Hoyos A, Pérez A. Prevalencia de infección reciente por dengue en San Mateo, Anzoategui, Venezuela, 2007- 2008. Rev Cubana Hig Epidemiol, 2012;50(1):1-5. Habana ene.-abr. 2012
24. Krupp, M.A. Diagnóstico clínico y tratamiento. 20va. ed., México, D.F., El Manual Moderno, S.A., 2014:670-675.
25. Lazala L, Aquino C, Rondón J. Diagnóstico de dengue en el Hospital Dr. Antonio Musa según la nueva clasificación en el 2011. Rev Med Dom, 2013;74(1):3537.
26. Matta L, Barbosa M, Morales C. Caracterización clínica de pacientes que consultaron por dengue en un hospital de tercer nivel en Cali, Colombia, 2016;36(1):1-6.
27. Organización Panamericana de la Salud. Dengue y Dengue hemorrágico en las Américas: Guías para la prevención y control. Publicación científica de la OPS No 548, 2010:8-12.
28. Organización Panamericana de la Salud. Dengue. Guías para el diagnóstico, tratamiento, prevención y control. 2009:23-25.
29. Paico C, Polo A, Díaz G, Díaz C. Validación un instrumento y determinar el nivel de conocimientos sobre diagnóstico y tratamiento a aplicar en casos de dengue por parte de los médicos generales de la región Lambayeque, Perú entre enero-mayo del 2012. Acta Méd Peruana, 2012;29(3):1-6.
30. Restrepo B, Pineda J, 2, Parra G. Aplicación y evaluación de materiales educativos para la prevención del dengue en una institución educativa de Medellín, Colombia. Revista CES MEDICINA 2011::31-36.
31. Rodríguez A, Rodríguez L, Caracterización epidemiológicamente los casos registrados de dengue durante el primer trimestre del año 2013 en un Hospital Privado del estado Carabobo. Escuela de Enfermería Universidad de Carabobo, 2013:1-5.

32. Troyo A, Porcelain SL, Calderón-Arguedas O, Chadee DD, Beier JC. Dengue en Costa Rica: la brecha en la investigación científica local. *Rev Panam Salud Pública*. 2014;20(5):350–60.
33. Barrera R. Control de los mosquitos vectores del dengue y del chikunguña. *Biomédica Inst Nac Salud*, 2015; 35: 297-299.
34. Hernández J, Consuegra C, Herazo Y. Conocimientos, actitudes y prácticas sobre Dengue en un barrio de la ciudad de Cartagena de Indias. *Rev Salud pública*, 2014;16: 281-292.
35. Rey J, Ecología de *Aedes aegypti* y *Aedes albopictus* en América y la transmisión de enfermedades. *Biomédica*, 2015;35:1-27.
36. Delcid A, Barcan E, González C. Conocimientos, Actitudes y Prácticas sobre las Arbovirosis. *Archivo Medicina*, 2017:1-6
37. Vázquez G, Manrique P. Control de criaderos de *Aedes aegypti* con el programa Recicla por tu bienestar en Mérida, México. *Salud Pública de México*, 2015;57(3):1-7.
- 38. Fernando A, Morazán D, Moran E.** Conocimientos, actitudes y prácticas sobre las arbovirosis, las medidas de control y prevención del *Aedes* spp., en la población mayor o igual a 18 años de Monjaras, Municipio de Marcovia, Departamento de Choluteca. *Archivo de Medicina, Méx*, 2017;23-27.
39. Barrera M, Pavía N, Mendoza J, Torres N. Control de criaderos de *Aedes aegypti* con el programa Recicla por tu bienestar en Mérida, México. *Salud Pública de México*, 2015;57(3):201-205.
40. Rey J, Lounibos P. Ecología de *Aedes aegypti* y *Aedes albopictus* en América y la transmisión de enfermedades. *Biomédica*, 2015;35:1-7.
41. Vilcarromero S. Lecciones aprendidas en el control de *Aedes aegypti* para afrontar el dengue y la emergencia de chikungunya en Iquitos, Perú. *Rev. Perú. med. exp. Salud Pública*. 2015;32(1):1-7.
42. Barrera R. Recomendaciones para el monitoreo de *Aedes aegypti*. *Rev Biomédica*, 2016;36(3):1-5.



43. CDC. OPS/OMS Preparación y respuesta ante la eventual introducción del virus Chikungunya en las Américas. Washington, D.C.: OPS, 2011:159-162.
44. Confirmado, hay Chikungunya en República Dominicana. [Citado el 1/10/2014]. Disponible en: <http://eldia.com.do/confirmado-hay-chikungunya-en-republica-dominicana>
45. Da Cunha R. Diagnóstico de laboratorio y diagnóstico diferencial de chikungunya. OPS/OMS Primer Taller Subregional de aplicación de las guías clínicas en el manejo de enfermos por dengue y chikungunya; Ciudad de Asunción, Paraguay. 2011:23-25.
46. Martínez FN, González LJ, Fino G, Rossi L, Troncoso A. Amenaza del virus Chikungunya: la globalización de las enfermedades transmitidas por insecto vector. *Pren Méd Argent* 2009;96:671-680.
47. Moro ML, Gagliotti C, Silvi G, et al. Virus de la Chikungunya virus en el Norte de Italia: Una seroprevalencia. *Am J Trop Med Hyg.* Mar 2010;82(3):508-511.
48. Ministerio de Salud Pública. Guías cubanas para la asistencia integral a pacientes con dengue. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2011:1-5.
49. Organización Panamericana de la Salud. Washington, D.C. Localizado en el Centro de Documentación e Información del CLA-MED. 2011:6-9.
50. Porta L. Fiebre Chikungunya Amenaza para la Región de las Américas. *Salud Militar*, 2012;31(1):25-31.
51. Rajapakse S, Rodrigo C, Rajapakse A. Manifestaciones atípicas de la infección por la Chikungunya . *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2010;104(2):89-96.
52. Ramírez A. Virus de la Chikungunya. *Centro Latinoamericano de Medicina de Desastres.* 2014:1-6.
53. Sánchez-Seco M. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica, México, D.F.,* 2017;27(08):123-127.
54. Sánchez-Seco M, Negrado A, Puente S, Pinazo M. Diagnóstico microbiológico del virus chikungunya importado en España (2006- 2007): detección de casos en viajeros. *Enferm Microbiol Clin* 2009; 27(08):457-461.
55. Moro ML, Gagliotti C, Silvi G, et al. Virus de la Chikungunya virus en el Norte de Italia: Una seroprevalencia. *Am J Trop Med Hyg.* Mar 2010;82(3):508-511.
56. Ramírez A. Virus de la Chikungunya. *Centro Latinoamericano de Medicina de Desastres.* 2014:1-6.

57. Loos S, Mallet HP, LeparcoGoffart I, Gauthier V, Cardoso T, Herida M. Current Zika virus epidemiology and recent epidemics. *Med Mal Infect.* 2014;44(7):302-307.
58. Zambrano J. Características eco-epidemiológicas del dengue, chikungunya y zika en el Barrio Kennedy del Cantón San Lorenzo – Esmeraldas, período 2015-2016. Ecuador, 2017:19-23.
59. Organización Mundial de la Salud. Pruebas de laboratorio para la infección por el virus de Zika [serial online] 2016. [citado 20 de agosto 2019]. Disponible en URL: <http://www.who.int/csr/resources/publications/zika/laboratory-testing/es/>
60. Pyszczyk OL, Sáez Sáez V. Ocurrencia y amenaza de dengue, Chikungunya y Zika causada por mosquitos del género *Aedes*. La situación en la República Argentina 2015. *Terra Nueva Etapa [Internet]*. 2016;XXXII(51):133-61.
61. Besnard M, Lastere S, Teissier A, Cao-Lormeau V, Musso D. Evidence of perinatal transmission of Zika virus, French Polynesia, December 2013 and February 2014. *Euro Surveill Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull.* 2014;3;19(13):1-6.
62. Moreira J, Peixoto TM, Siqueira AM, Lamas CC. Sexually acquired Zika virus: a systematic review. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* 2017 May;23(5):296-305

### XIII. ANEXOS

#### XIII.1. Cronograma

Actividades	2019																							
	enero				febrero				marzo				Abril				mayo				Junio			
	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
Módulo sobre investigación en salud	X	X																						
Selección del tema y revisión de bibliografía			X	X	X																			
Determinación del problema						X	X																	
Elaboración de instrumento								X	X															
Aplicación del cuestionario y tabulación de los datos										X	X	X	X											
Elaboración del informe final														X	X									
Entrega de informe final y digitación de tesis															X	X		X	X	X	X			
Examen de tesis																						X	X	

### XIII.2. Instrumento de recolección de datos

Diagnóstico y el manejo de los pacientes con sintomatología sugestiva de dengue, chikungunya y zika en Atención Primaria del Hospital Central de Las Fuerzas Armadas entre el 2015-2018.

1. Casos positivo a dengue\_\_\_\_\_ casos negativo\_\_\_\_\_
2. Casos negativos a Chicungunya\_\_\_\_\_ Casos positivos\_\_\_\_\_.
3. Casos negativos a Zika\_\_\_\_\_ Casos positivos\_\_\_\_\_.
3. Edad\_\_\_\_\_ años
4. Sexo  
Masculino\_\_\_\_\_ Femenino\_\_\_\_\_
5. Procedencia  
( ) Zona urbana ( ) Zona rural
6. Manifestaciones clínicas  
Artritis\_\_\_\_\_ Poliartalgia bilateral\_\_\_\_\_ Cefalea\_\_\_\_\_ Dolor ocular\_\_\_\_\_  
Dolor retroocular\_\_\_\_\_ Dolor lumbar\_\_\_\_\_ Rash/Exantema\_\_\_\_\_  
Conjuntivitis purulenta\_\_\_\_\_ Náuseas\_\_\_\_\_ Vómitos\_\_\_\_\_ Otras\_\_\_\_\_
7. Concentración IgG e IgM  
IgG  
( ) Positiva  
( ) Negativa  
IgM  
( ) Positiva  
( ) Negativa
8. Manejo  
Ingresado\_\_\_\_\_ Ambulatorio\_\_\_\_\_ (Antipiréticos\_\_\_\_\_ Analgésicos\_\_\_\_\_  
Vitámnicos\_\_\_\_\_)
9. Secuela  
Fatiga\_\_\_\_\_ Dolor\_\_\_\_\_ Inflamación articular\_\_\_\_\_ Deformidad ósea\_\_\_\_\_  
Deformidad muscular\_\_\_\_\_ Picor muscular\_\_\_\_\_ Otras\_\_\_\_\_

### XIII.3. Costos y recursos

Humanos			
Una sustentante			
Dos asesores			
Equipos y materiales	Cantidad	Precio RD\$	Total RD\$
Papel bond 20 (8 ½ x 11)	4 resma	160.00	640.00
Paper Graphics-gray 28 (8 ½ x 11)	1 resma	300.00	300.00
Lápices	4 unidades	5.00	20.00
Borras	2 unidades	10.00	20.00
Bolígrafos	2 unidades	10.00	20.00
Sacapuntas	2 unidades	10.00	20.00
Computador			
Impresora			
Proyector			
Cartucho HP	3 unidades	1500.00	5000.00
Calculadoras	1 unidad	150.00	150.00
Económicos			
Papelería (copias)	1200 copias	2.00	2400.00
Encuadernación	10 informes	200.00	2000.00
Transporte	20 pasajes x	25.00 c/u	1200.00
Imprevistos	4		2000.00
Pago de tesis	1 doctora	10000.00	18000.00
Tarjetas de llamada	15	60.00 c/u	900.00
Total		RD\$ 36,670.00	

### XIII.4. Evaluación

#### Sustentante

---

Dra. Rosa Hilda Pérez Suriel

#### Asesores

---

Dra. Carmen Díaz  
(Clínica)

---

Claridania Rodríguez  
(Metodológico)

#### Jurado

---

#### Autoridades:

---

Dra. Heidy De los Santos  
Coordinadora Residencia

---

Dr. Ramón Feliz  
Jefa de Enseñanza

---

Dra. Claridania Rodríguez  
Coordinadora de posgrado de la  
Facultad Ciencias de la Salud

---

Dr. William Duke  
Decano Facultad de Ciencias de la Salud

Fecha presentación \_\_\_\_\_

Calificación: \_\_\_\_\_