

DENGUE IMPORTADO DEL PARAGUAY A BUENOS AIRES

ESTUDIO CLINICO Y EPIDEMIOLOGICO DE 38 CASOS

ALFREDO SEIJO, BEATRIZ CERNIGOI, BETTINA DEODATO

Servicio de Zoonosis, Hospital de Enfermedades Infecciosas Francisco J Muñiz, Buenos Aires

Resumen Se comunican los hallazgos clínicos y epidemiológicos de 38 pacientes con dengue, estudiados entre diciembre de 1999 y abril de 2000. Los enfermos adquirieron la infección en Paraguay y el 66% de ellos ingresó al área metropolitana de Buenos Aires en período de viremia. Esto constituyó un alto riesgo para la transmisión autóctona, dada la abundancia de *Aedes aegypti* en la región. Como hallazgos clínicos no citados habitualmente, se observó: elevación transitoria de la aspartato aminotransferasa en el 52% de los pacientes y diarrea en el 29%. En todos los casos el exantema fue pruriginoso. Por otra parte sólo un 15.7% de los pacientes presentaron curva febril bifásica y ninguno de los 5 pacientes con hemorragias tuvo la prueba del lazo positiva. Los hallazgos clínicos en estos casos muestran que el dengue puede ser confundido, en nuestro medio, con otras enfermedades como gastroenteritis o estados febriles inespecíficos, estos pacientes quedan expuestos al riesgo del dengue hemorrágico. La presencia del serotipo DEN1 en la región metropolitana es un hecho nuevo, como así también el número de pacientes detectados, lo cual constituye un serio problema de salud pública.

Palabras clave: dengue, dengue importado, Buenos Aires

Abstract *Dengue imported from Paraguay to Buenos Aires. Clinical and epidemiological report of 38 cases.* Thirty eight patients with classic dengue fever, were studied from December 1999 up to April 2000. All of them acquired the infection in Paraguay; 66% of patients arrived at Buenos Aires metropolitan area within the viremia period. Given *Aedes aegypti* abundance in the region they represent a high risk for local transmission. Unusual clinical findings in these patients were diarrhea (29%), transitory rise of seric aspartate aminotransferase (52%) and pruritic rash in all cases. Only 15.7% showed a biphasic course and none of the five patients with hemorrhages had a positive loop test. These observations show that dengue fever could be misdiagnosed as gastroenteritis or flue-like illness. These patients remain at risk of suffering hemorrhagic dengue. DEN 1 has not been reported in Buenos Aires. This fact and the unusual number of imported cases, represent a serious public health problem.

Key words: dengue, imported dengue, Buenos Aires

La presencia en Buenos Aires de pacientes con dengue pone en riesgo de adquirir la enfermedad, a una población de once millones de habitantes. Esto es debido a que tanto en la ciudad de Buenos Aires, como en el conurbano bonaerense entre 1997 y 2000 el monitoreo de *Aedes aegypti* ha mostrado altos índices de abundancia y un crecimiento de los mismos (Fig. 1). La dispersión del vector es generalizada, independiente del nivel socioeconómico de las distintas áreas de la región metropolitana. Por otra parte, si los pacientes que ingresan con dengue se encuentran en los primeros cinco días de enfermedad, presentan viremia, lo cual completa el ciclo epidemiológico de transmisión.

Entre fines de 1999 y el primer cuatrimestre de 2000, un brote de gran magnitud afectó al Paraguay, que denunció más de 45 000 casos¹. Dado el gran movimiento poblacional entre Paraguay y Argentina y en particular con Buenos Aires, donde vive una numerosa comunidad paraguaya, era previsible la aparición de casos en la región, con el riesgo que ello supone. En el presente trabajo comunicamos los hallazgos clínicos y epidemiológicos de pacientes asistidos entre diciembre de 1999 y abril 2000 por el Servicio de Zoonosis del Hospital FJ Muñiz de la Ciudad de Buenos Aires.

Materiales y métodos

Se estudiaron 52 pacientes ambulatorios con cuadro compatible con dengue y que provenían de regiones con riesgo de transmisión en el período señalado.

El diagnóstico de laboratorio se realizó con ultramicro-ELISA de captura para IgM e IgG de origen comercial (UMELISA den-

Recibido: 13-X-2000

Aceptado: 25-I-2001

Dirección Postal: Dr. Alfredo C Seijo, Uspallata 2272, 1282 Buenos Aires, Argentina
Fax: (54-11) 4304 2386

e-mail: acseijo@infovia.com.ar

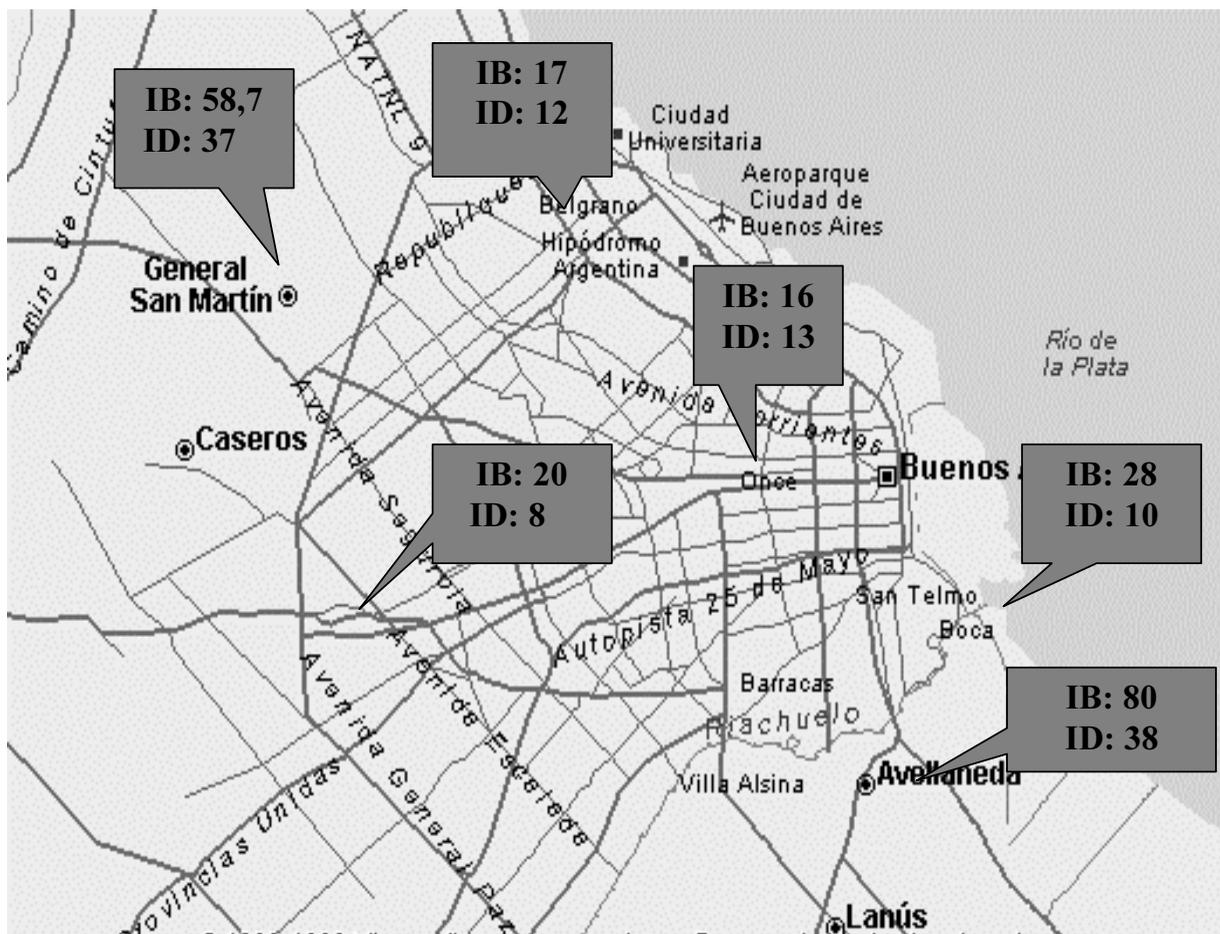


Fig. 1.— Indices de abundancia de *A. aegypti* en región metropolitana de Buenos Aires. 1997-1999 (Fuente: Departamento de Vectores, Ministerio de Salud de la Nación)

ID: índice domiciliario. Porcentaje de casas infectadas con huevos, larvas o pupas de *Aedes aegypti* (Domicilios positivos/Domicilios inspeccionados x 100).

IB: índice de Bretau. Número de recipientes positivos (huevos, larvas o pupas) por 100 casas inspeccionadas

que, Instituto Pedro Kouri)². El Instituto Nacional de Enfermedades Virales Humanas (INEVH) realizó MAC-ELISA³ como control de calidad. Se estudiaron sueros pareados al ingreso y luego de los 5 a 10 días de la primera muestra. El criterio diagnóstico fue la seroconversión: IgM negativa a IgM positiva, o bien, si la primera muestra era IgM positiva, demostrar seroconversión para IgG.

En todos los pacientes se investigó leptospirosis, con la técnica de aglutinación microscópica utilizando 10 serovares, y paludismo con extendidos de sangre teñidos con Giemsa. De acuerdo a criterios clínicos algunos pacientes fueron estudiados buscando otras enfermedades.

Resultados

De los 52 pacientes con cuadro compatible con dengue, 38 tuvieron diagnóstico confirmado por laboratorio. De estos, 25 (65.7%) eran mujeres, 13 (34.2%) eran hombres. La edad media fue 39.5 años (rango 8 a 74 años); 14 (36.8%) de los pacientes residían en Buenos Aires y

24 (63.2%) en el conurbano bonaerense; 30 eran de nacionalidad paraguaya, 7 argentina y 1 peruana. Viajaron a distintas ciudades del Paraguay (Asunción, Ciudad del Este, Luque, San Lorenzo) entre diciembre de 1999 y marzo de 2000. El promedio de estadía fue de 21.9 días (rango 4 a 100 días).

Considerando el inicio de los síntomas y el regreso a la Argentina, 25 pacientes regresaron entre el primer y quinto día de enfermedad (período de viremia) y 13 luego del quinto día.

Los signos y síntomas que presentaron figuran en la Tabla 1.

El inicio de la enfermedad fue, en todos los casos brusco, caracterizado por fiebre y, con excepción de un paciente que sólo tuvo fiebre durante 24 horas, en el resto de los enfermos se observaron otros signos y síntomas. Las mialgias abarcaron los músculos orbitales, de las cinturas escapular y pelviana, pantorrillas y raquis,

TABLA 1.— Signos y síntomas en 38 pacientes con dengue (fiebre indiferenciada y dengue clásico)

Signos y síntomas	n	%
Fiebre	38	100
Fiebre >38,5 C	28	73.6
Fiebre 37,4 a 38,5	10	26.4
Cefalea	32	84.2
Mialgias	32	84.2
Dolor retroorbital	31	81.5
Astenia	28	73.6
Artralgias	23	60.5
Prurito	23	60.5
Exantema	21	55.2
Náuseas y vómitos	18	47.3
Diarrea	11	29
Dolor abdominal	7	18.4
Hiperemia conjuntival	7	18.4
Anorexia	6	15.7
Hemorragias	5	13.1
Fotofobia	4	10.5
Odinofagia	3	7.8

produciendo en las dos terceras partes de los pacientes una invalidez transitoria debida al intenso dolor. Las artralgias fueron referidas a grandes articulaciones, con excepción de un caso que también tuvo artralgias interfalángicas bilaterales. No se observaron signos de artritis. El período álgido de las mioartralgias ocurrió en los primeros cuatro días de evolución. En 6 casos, la evolución clínica fue bifásica con un período de apirexia de 24 a 48 h. La primera fase duró entre 4 y 9 días. La segunda fase entre 3 y 5 días y se caracterizó por la aparición del exantema. En un caso también se observó un *rash* fugaz de comienzo. El exantema fue, en todos, pruriginoso, con una media de aparición respecto del inicio de los síntomas de 4 días (rango 1 a 10 días). La persistencia del mismo y del prurito varió desde 4 hasta 15 días. La distribución fue universal, la forma morbiliforme predominó (75%) sobre la escarlatiniforme, afectándose en ambos casos palmas y plantas. Dos pacientes tuvieron prurito intenso especialmente en palmas y plantas pero sin exantema. Se observó descamación fina en palmas en un 33% de los exantemas al cabo del quinto día.

Ninguno de los pacientes presentó catarro de vía aérea superior. En 5 enfermos con odinofagia, el examen reveló un eritema faucial, sin exudados ni adenomegalia regional, de corta duración, menos de 36 h. En cinco pacientes se encontraron hemorragias; en 4 epistaxis y en uno gingivorragia. En sólo uno de ellos el recuento plaquetario fue inferior al normal: 56 000/ml.

TABLA 2.— Resultados de laboratorio en 38 casos de dengue (fiebre indiferenciada y dengue clásico)

	n	%	Rango
Leucocitos < 4000/ml	17/38	45	2000 - 3900
Linfomonocitos .> 40%	11/38	28	40-58
Plaquetas < 100.000/ml	5/38	13	56.000 -98.000
ASAT > 40 UI/ml	20/38	52	40 a 139

Las hemorragias fueron autolimitadas y mínimas, no requirieron ningún tratamiento. El test del lazo fue negativo en todos.

La diarrea (29% de los casos), fue referida como heces líquidas y coloreadas con 2 a 4 deposiciones por día, sin pujos ni tenesmo. En todos duró 48 h. En ninguno se comprobó hepatoesplenomegalia ni adenomegalias.

Los casos clínicos correspondieron a las formas: fiebre indiferenciada 10, dengue clásico 23 y dengue clásico con hemorragias 5.

Los resultados de los hemogramas con recuento de plaquetas y el dosaje de aspartato aminotransferasa (ASAT) como marcador de lesión hepatocelular, se muestran en la Tabla 2. No se observaron alteraciones en la serie roja. Ninguno presentó leucocitosis y/o neutrofilia.

Estudios serológicos

1) En 34/38 enfermos (89.4%), la IgM fue positiva en la primera muestra, en 4/38 se positivizó en la segunda muestra.

2) En dos enfermos se detectó IgM antes del quinto día de iniciados los síntomas: al segundo y cuarto día respectivamente.

3) De 17 sueros positivos por ELISA IgM de origen comercial, 16 fueron positivos por MAC-ELISA. El caso discordante no fue incluido en esta serie.

4) En todos los pacientes se comprobó conversión serológica para IgG.

5) Los casos correspondieron al serotipo DEN 1 (informe del INEVH).

Ninguno de los casos requirió internación. Los pacientes fueron tratados con paracetamol (dosis media 2g/día) y reposo.

Discusión

Los últimos brotes de dengue en Argentina ocurrieron en la región mesopotámica y Rosario en 1916 y 1926⁴ y tuvieron un probable origen en la frontera con el Paraguay. Durante más de 70 años el país estuvo libre de la enfermedad hasta 1998, cuando se produjo un

brote epidémico en la región subtropical de Salta⁶. Sin embargo, estudios serológicos indicarían la posibilidad de ocurrencia de casos en años anteriores, la mayoría importados, y no reconocidos clínicamente⁷. Debido a la epidemia de dengue en Paraguay que se inició en los últimos meses de 1999 y tuvo su mayor incidencia en el verano del 2000, hemos detectado una cantidad inusitada de casos de dengue importado en el área metropolitana de Buenos Aires. Es posible que casos oligosin-tomáticos (fiebre indiferenciada) e infección sin enfermedad asociada no hayan sido diagnosticados por lo que consideramos que el número real podría ser mayor. Hasta el año 1999 los casos comunicados correspondían al serotipo DEN 2, pero con la introducción de casos del Paraguay (DEN 1), existe la posibilidad de circulación simultánea de dos serotipos virales, una de las condiciones para la aparición de dengue hemorrágico.

En 30 de los 38 pacientes estudiados, la forma clínica de dengue clásico sugirió el diagnóstico, que se reforzó por los antecedentes epidemiológicos. La leptospirosis y el paludismo se consideraron en el diagnóstico diferencial. La ausencia de afectación renal, constante, y la frecuencia de la ictericia en leptospirosis la descartaron. En Paraguay el paludismo es endémico en varias regiones, con brotes epidémicos por *Plasmodium vivax* en áreas con transmisión de dengue, por lo que allí coexisten ambas enfermedades. El dolor retroorbitario y las intensas mioartralgias distinguen el dengue clásico. Los casos de fiebre indiferenciada pueden confundirse con paludismo, donde la esplenomegalia es frecuente, que faltó en todos nuestros enfermos.

Sólo 3 enfermos refirieron odinofagia y en ninguno se comprobó afectación de la vía aérea superior. Ambos hechos son señalados por la literatura^{8,9} incluyendo la epidemia nativa de 1916³, y son datos negativos que diferencian el dengue de la influenza y otras virosis respiratorias. Sin embargo, algunos autores describen la presencia de rinitis y tos luego de iniciado el cuadro clínico, entre el segundo y sexto día¹⁰.

La diarrea se cita como poco frecuente en el dengue⁸⁻¹¹, ocurrió en 11 pacientes (29%), y en algunos, erróneamente, se diagnosticó "gastroenteritis".

La frecuencia del exantema coincide con la literatura. En nuestra serie el prurito acompañó siempre al exantema, fue bien manifiesto en palmas y plantas y en dos casos sin exantema. Esto contrasta con lo sostenido por otros que lo refieren sin prurito y sin afectar palmas y plantas¹².

La ausencia de las manifestaciones catarrales típicas del sarampión y de las adenomegalias y esplenomegalia de la rubéola son distintivas para el diagnóstico diferencial, pero la fiebre exantemática por cosackievirus y echovirus puede ser de difícil diferenciación.

Los 10 casos con fiebre indiferenciada no presentaron ninguna característica sugestiva para el diagnóstico, excepto provenir de área epidémica y la ausencia de afección de vía aérea. Creemos que si no se evalúan los antecedentes epidemiológicos una gran cantidad de casos no se diagnosticarán. Esta población representa un riesgo para la transmisión local de la enfermedad y es susceptible para desarrollar dengue hemorrágico.

La leucopenia leve (45% en esta serie) coincide con lo relatado en la literatura. Encontramos un 52% de pacientes con aumento de ASAT. Esto coincide con lo referido por algunos autores¹¹, mientras que otros no lo mencionan^{8,9,13}, diferencia que podría relacionarse a la metodología de estudio. Este aumento supone una lesión hepatocelular leve en el dengue clásico, sin exteriorización clínica. La elevación de enzimas hepáticas es señalada con frecuencia en el dengue hemorrágico^{8,9,11,14}.

Un solo paciente con hemorragias, tuvo trombocitopenia. Las hemorragias, 15% en nuestra serie, son citadas en el dengue clásico con frecuencias desde el 8 al 43% de los casos^{8,9-13}, y tanto la prueba del lazo como el conteo plaquetario no son necesariamente anormales, hecho que comprobamos.

Sobre 52 consultas de caso probable¹³, en 14 pacientes no se pudo confirmar el diagnóstico por laboratorio, si bien fue estudiado el par serológico tanto para IgM como IgG. También se descartó leptospirosis y paludismo por lo cual otras enfermedades podrían producir cuadros clínicos similares al dengue.

La técnica utilizada como *screening* diagnóstico mostró alta correspondencia respecto del test control. Si bien se estima que la serología es positiva luego del quinto día de iniciado los síntomas, en dos pacientes la detección de IgM fue precoz (segundo y cuarto día), en ambos se comprobó conversión para IgG, por lo que se descartó una IgM previa a la enfermedad.

El serotipo fue DEN 1, coincidente con el causante de la epidemia en Paraguay.

Si bien se disponen de técnicas rápidas, sensibles y específicas, el criterio clínico y epidemiológico debe prevalecer. A los enfermos con diagnóstico clínico-epidemiológico, casos probables, se les informó sobre las medidas a tomar en el domicilio para evitar la transmisión, independientemente de los resultados de laboratorio.

Un 66% de los pacientes desarrolló el período de viremia en Buenos Aires. Este hecho tiene un significado epidemiológico muy importante porque posibilita la transmisión local del dengue. Si bien no se han conocido brotes autóctonos en la región metropolitana, consideramos posible que no hayan sido detectados, en especial si la enfermedad se presentó como forma febril indiferenciada.

El gran flujo de personas de países vecinos con dengue, la rapidez del transporte, y la multiplicación no con-

trolada del *Aedes aegypti* en los grandes centros urbanos, colocan a la Argentina en riesgo de una de las enfermedades que causan mayor preocupación para la salud pública de vastas regiones del mundo.

Bibliografía

1. Promed. Dengue Paraguay (12-03-00). <http://www.promedmail.org>.
2. Laferté J, Pelegrino JL, Guzmán MG, González G, Vázquez S, Hermida C. Rapid diagnosis of dengue virus infection using a novel 10 µl IgM Antibody Capture UltramicroELISA Assay (MAC UMELISA Dengue). *Advances in Modern Biotechnology* 1992; 1: 194.
3. Kuno G, Gomez I, Gubler DJ. An ELISA procedure for the diagnosis of dengue infections. *J Virol Methods* 1991; 33: 101-13.
4. Gaudino NM. Dengue. *Rev San Mil Arg* 1916; 15:617-27.
5. Gandolfo Fonso C. Fiebre Amarilla y Dengue. En *Clínica de las Enfermedades Infecciosas y su Tratamiento*. Tomo 1, 3ra edición. Buenos Aires: Ilustración Río Platense 1945, pp 494-500.
6. Zaidenberg M. Emergencia de Dengue en la Argentina. Epidemia de Dengue en Salta. *Epidemiología y Vacunas*, 1999; 3:1-4.
7. Aviles G, Rangeon G, Vorndam V et al. Dengue: Reemergence in Argentina. *Emerg Infect Dis* 1999; 5: 575-8.
8. Martinez Torres E. Dengue y Dengue Hemorrágico. Buenos Aires: Martinez Torres y Laboratorio Elea 1998, pp 84-5 y 138-9.
9. Halstead SB. Dengue and chikungunya virus infections in man in Thailand, 1962-1964. Clinic and epidemiologic studies in the Bangkok metropolitan area. *Am J Trop Med Hyg* 1969; 18:984-1021.
10. Sabin AB. Research on Dengue during World War II. *Am J Trop Med Hyg* 1952; 1:30-50.
11. Gubler DJ. Dengue and Dengue Hemorrhagic Fever. *Clin Microbiol Rev* 1998; 11:480-96.
12. Monath TP. Flaviviruses. En: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R (eds). *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 4th ed. New York: Churchill Livingstone, 1995, vol. 2, p1470-1.
13. Organización Panamericana de la Salud (OPS/ OMS). Dengue y dengue hemorrágico en las Américas: guías para su prevención y control. Publicación científica N° 548. Washington: OPS/OMS, 1995, p14.
14. Rigau-Pérez JG. Clinical manifestations of dengue hemorrhagic fever (DHF) in Puerto Rico 1994 *Am J Trop Med Hyg*; 51:1 26-7.

To define genes by the diseases they cause is about as absurd as defining organs of the body by the diseases they get: livers are there to cause cirrhosis, hearts to cause heart attacks and brains to cause strokes. It is a measure, not of our knowledge but of our ignorance that this is the way the genome catalogues read. It is literally true that the only thing we know about some genes is that their malfunction causes a particular disease... But many diseases are caused by the fact that the gene is missing altogether. In the rest of us, the gene is a positive, not a negative force. The sufferers have the mutation, not the gene.

Definir los genes por las enfermedades que causan es casi tan absurdo como definir los órganos del cuerpo por las enfermedades que tienen: el hígado está ahí para causar cirrosis, el corazón para causar infartos y el cerebro para causar apoplejías. El hecho de que los catálogos del genoma se interpreten así no es una medida de nuestro conocimiento sino de nuestra ignorancia. Es literalmente cierto que lo único que sabemos de algunos genes es que su mal funcionamiento produce una enfermedad determinada... Pero muchas enfermedades se deben a la completa ausencia del gen. En el resto de nosotros, el gen es una fuerza positiva, no negativa. Los enfermos tienen la mutación, no el gen.

Matt Ridley

Genome: the autobiography of a species in 23 chapters. New York: Harper Collins, 1999, p 54
(Genoma: la autobiografía de una especie en 23 capítulos. Traducción de Inés Cifuentes. Madrid: Grupo Santillana de Ediciones S.A., 2000, p 69)