



ORIGINAL BREVE

Dengue importado: arbovirosis emergente en España



T.T. Ramos Geldres^{a,*}, M. García López-Hortelano^a, F. Baquero-Artigao^a,
D. Montero Vega^b, B. López Quintana^b y M.J. Mellado Peña^a

^a Servicio de Pediatría Hospitalaria y Enfermedades Infecciosas y Tropicales Pediátricas, Hospital Universitario Infantil La Paz, Hospital Carlos III, Madrid, España

^b Servicio de Microbiología, Hospital La Paz, Hospital Carlos III, Madrid, España

Recibido el 19 de febrero de 2014; aceptado el 12 de abril de 2014
Disponible en Internet el 28 de mayo de 2014

PALABRAS CLAVE

Fiebre hemorrágica por dengue;
Dengue severo;
Familia *Flaviviridae*;
Arbovirus;
Aedes spp.;
Test ELISA;
Dengue importado;
Viajero internacional;
Área endémica

KEYWORDS

Haemorrhagic dengue fever;
Severe dengue;
Flaviviridae family;
Arbovirus;

Resumen El dengue es causado por uno de 4 serotipos del virus dengue. En España, solo se han comunicado casos importados. Las manifestaciones clínicas más frecuentes son fiebre y exantema, aunque puede haber formas graves, especialmente en infecciones secundarias. Presentamos a 5 niños con dengue no grave, infección primaria, diagnosticados por sospecha clínica y antecedente epidemiológico mediante inmunocromatografía y ELISA. Evolución favorable en todos los casos. Es importante considerar este diagnóstico en todo viajero internacional que presenta fiebre dentro de los 14 días tras volver de un área endémica, para un diagnóstico precoz, un adecuado tratamiento y un buen pronóstico.

© 2014 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Imported dengue: An emerging arbovirosis in Spain

Abstract Dengue is caused by one of 4 serotypes of dengue virus. Only imported cases have been reported in Spain. The main clinical findings are fever and exanthema, although there may be severe forms, particularly in secondary infections. Five children with a primary, non severe dengue infection are presented. The diagnosis was based on clinical suspicion and epidemiological history, and confirmed by immunochromatography and ELISA tests. The outcome was favourable in all cases. It is important to consider this diagnosis in international

* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: taniateresa.ramos@salud.madrid.org, rgtaniat@hotmail.com (T.T. Ramos Geldres).

Aedes spp.;
ELISA;
Imported dengue;
International
traveller;
Endemic area

travellers that present with fever within the 14 days of returning from an endemic area, in order to get an early diagnosis, adequate treatment and a good prognosis.

© 2014 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

Actualmente, el dengue es un grave problema de salud pública, endémico en áreas urbanas, periurbanas y rurales¹ de zonas tropicales y subtropicales de Centro y Sudamérica, la cuenca mediterránea, el Sudeste Asiático y el Pacífico Oeste². Aproximadamente, el 5,5% de la población mundial se infecta anualmente y uno de cada 4 presenta sintomatología³.

Los agentes etiológicos, virus dengue (DENV), son virus ARN (familia *Flaviviridae*), y son la causa más común de enfermedad arboviral⁴. Los transmiten hembras infectadas de mosquitos *Aedes aegypti* (*vector primario*) y *Aedes albopictus* (*vector secundario*), que se extienden intercontinentalmente con el comercio internacional². Hay reportes esporádicos de dengue, transmitidos por donantes, hemoderivados y transmisión vertical^{2,5}.

Los primeros casos autóctonos europeos se detectaron en 2010 (Francia y Croacia) y en 2012 (Portugal). En España, no hay comunicados casos autóctonos⁶⁻⁹, pero desde 2006 se declaran anualmente 30 casos importados. El mosquito *Aedes albopictus*, en el mediterráneo desde 2004, se identificó por primera vez en Cataluña⁹ y sobrevive quiescente en zonas frías de Europa^{2,8}.

Presentación de casos

Presentamos 5 casos pediátricos de dengue importado (tabla 1) durante el verano del 2013, diagnosticados en el Servicio de Pediatría Hospitalaria y Enfermedades Infecciosas y Tropicales Pediátricas, Hospital Universitario Infantil La Paz, Hospital Carlos III, Madrid, España.

Todos procedían de áreas endémicas. De los 4 españoles, el caso 1 residió desde los 12 meses de edad en Kinshasa (República Democrática del Congo) por motivos laborales paternos y los 3 casos restantes eran turistas. El caso 5 era inmigrante de República Dominicana.

En 3 niños se constató antecedente epidemiológico de contactos con dengue.

En el momento de la valoración, los casos 1, 2 y 5 estaban asintomáticos.

Se realizó hemograma, bioquímica, ELISA y test de diagnóstico rápido ICT a todos los pacientes. El Ag NS-1 y la Rrt-PCR solo se hicieron a 2 menores. Los casos 3 y 4 presentaron hipertransaminasemia, leucopenia y trombocitopenia. En todos los pacientes, el test ELISA-IgM fue positivo y en 2 de ellos, además, el ELISA IgG. En 2 pacientes se descartaron malaria, fiebre tifoidea, hepatitis A/B y parásitos.

El caso 4 requirió hospitalización por vómitos incoercibles, sin signos de hemoconcentración tras hidratación. Al



Figura 1 Rash del dengue «islas blancas en un mar rojo», caso 4.

tercer día de su ingreso, presentó exantema en el tórax y en las extremidades en «islas blancas en un mar rojo» (fig. 1). Alta al 5.º día, sin presentar complicaciones hemorrágicas.

Los menores sintomáticos fueron seguidos ambulatoriamente sin presentar complicaciones.

Discusión

Los casos presentados demuestran la existencia de dengue importado en España. Su dimensión no podemos conocerla, ya que la enfermedad puede ser asintomática o inespecífica, especialmente durante la infección primaria.

Factores virales, del huésped y epidemiológicos influyen en la severidad del dengue¹⁰. La primoinfección produce inmunidad homóloga de por vida y protección cruzada a corto plazo (≤ 2 meses) contra otros serotipos¹¹. En infecciones sucesivas, los anticuerpos de reacción cruzada pueden producir enfermedad más grave. Por ello, es importante identificar a los pacientes con infección primaria que acuden a nuestro país, pues el riesgo de dengue grave es elevado si viajan nuevamente a áreas endémicas.

El periodo de incubación oscila entre 4-10 días. Se inicia con cuadro febril inespecífico 2-7 días (*fase febril*), que puede progresar a enfermedad severa durante la fase de defervescencia (*fase crítica*), para finalizar en la *fase de convalecencia*¹¹. La fiebre puede ser bifásica¹¹, asociando dolor osteoarticular y/o muscular, cefalea, dolor retroorbitario, eritema facial, rash macular o maculopapular, leucopenia y petequias u otras manifestaciones hemorrágicas. El rash pruriginoso referido como «islas blancas en un mar rojo» puede verse en la fase de convalecencia¹².

Tabla 1 Características epidemiológicas, clínicas y microbiológicas de los casos con Dengue

Casos	1	2	3	4	5
Sexo	M	M	F	M	M
Edad	18 meses	16 meses	12 años	12 años	9 años
Lugar procedencia	República del Congo(Kinshasa)	Honduras	República Dominicana	Tailandia	República Dominicana
Ingreso hospitalario(España)	No	No	No	Sí	No
Entorno afectado por Dengue	Familiares	No	Hermano	No	Familiares
Días de fiebre/ Días hasta primera valoración	3/15	3/8	5/2	2/4	3/60
Signos y síntomas	Fiebre Decaimiento Rash facial	Fiebre Exantema	Fiebre Mialgia Rash malar Síntomas catarrales	Fiebre Astenia Hiperemia conjuntival Vómitos Exantema en tórax y extremidades ("islas blancas en un mar rojo")	Fiebre Decaimiento
Resultados de análisis: Hemograma Perfil Hepático	Normales		Leucopenia Plaquetopenia Leve aumento de AST	Hipertransaminasemia (predominio AST) Leucopenia Plaquetopenia	Normales
Serología Dengue	Test de Diagnóstico Rápido (TDR) ELISA	Ag NS-1 Ig M (ICT) Ig G (ICT) Ig M Ig G	NR (-) (-) (-) (+) (-)	NR (-) (-) (+) (-)	(-) Insinuación banda Insinuación banda (+) (+)
Rrt-PCR Dengue		NR	NR	NR	NR
Otros Tests		Serología hepatitis(-)	NR	PCR Malaria(-) Gota gruesa Malaria(-) Test de Widal(-)	NR

M: Masculino; F: Femenino; ICT: Inmunocromatografía; Ag NS-1: Antígeno no estructural-1; NR: no realizado. Rrt-PCR: Real time Polimerase Chain Reaction; AST: Aspártico transaminasa; ALT: Alanino transaminasa, NR: No realizado.

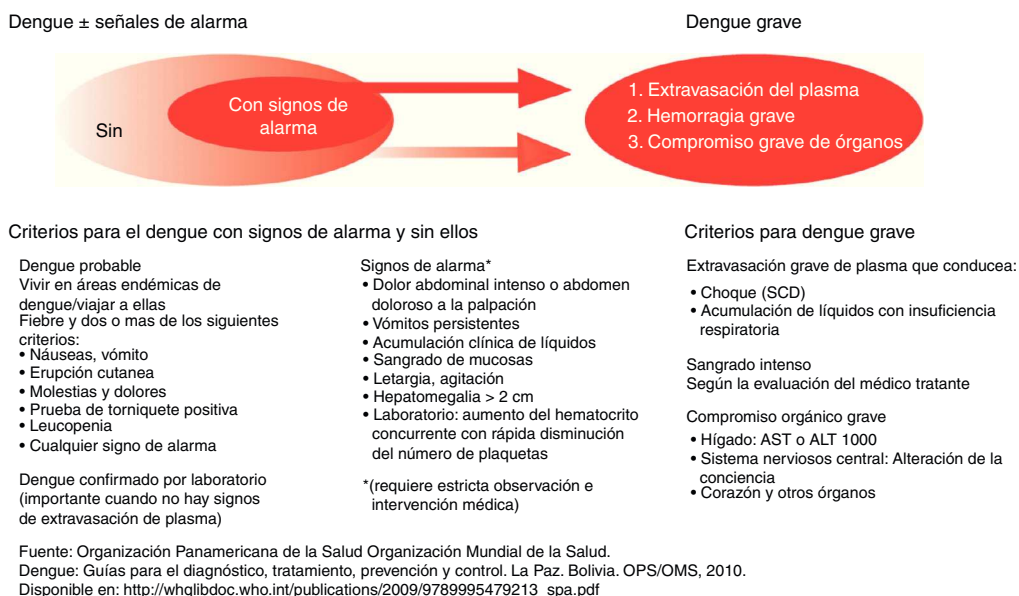


Figura 2 Clasificación de casos de dengue sugerida y niveles de gravedad.
Fuente: Organización Panamericana de la Salud Organización Mundial de la Salud¹⁷.

Los signos de alarma de progresión a dengue severo ocurren en la fase febril tardía: vómitos persistentes, dolor abdominal, hemorragia mucosa, dificultad respiratoria, shock y trombocitopenia con hemoconcentración superior al 20% (o caída del 20% tras la rehidratación)^{11,13}. Los pacientes con dengue no grave inician mejoría en la fase crítica¹¹.

La hepatomegalia y la citólisis, frecuentes en niños y adultos, se deberían al efecto viral directo sobre los hepatocitos, asociado a una alterada respuesta inmunitaria^{14,15}. Puede aparecer ictericia y asociarse a insuficiencia hepática fulminante. El dengue es causa frecuente de hospitalización, insuficiencia hepática y muerte en India, Indonesia y Tailandia^{15,16}. El caso 4, procedente de Tailandia, necesitó ingreso, hidratación por vía intravenosa y tuvo transaminasas alteradas, sin signos de extravasación plasmática ni hemorragias, posiblemente por ser primoinfección (IgG negativa inicial) y por rápido y adecuado tratamiento.

El diagnóstico se basa en criterios clínicos y epidemiológicos, y las técnicas microbiológicas lo confirman. Todos nuestros casos fueron diagnosticados por ELISA y catalogados como dengue «no grave», siguiendo la clasificación OMS-2009 (fig. 2).

El diagnóstico de dengue se confirma mediante aislamiento viral, detección de antígenos virales, técnicas serológicas o amplificación del ácido nucleico.

Test de diagnóstico rápido para antígeno no estructural-1 (Ag NS-1): sensibilidad 45-57%, que depende de la carga viral y del tiempo transcurrido entre el inicio de la replicación y la toma de la muestra. La carga viral es menor en infecciones por DENV-2 que por DENV-1 y DENV-3. En infecciones secundarias, la sensibilidad del test disminuye¹². El DENV desaparece de la sangre 5 días después de iniciada la enfermedad, coincidiendo con la aparición de anticuerpos específicos¹⁷, por lo que esta técnica solo es útil en la primera fase del cuadro. Lamentablemente, en los casos 3 y

5, que se presentaron en la etapa aguda, no se realizó este test.

Estudios serológicos: la ICT se basa en la reacción colorimétrica que se presenta entre los antígenos del dengue y los anticuerpos monoclonales antidengue marcados.

El test ELISA detecta los anticuerpos IgM/IgG presentes en suero mediante adición de un complejo antígeno-dengue-anticuerpo monoclonal anti-*Flavivirus* conjugado a una enzima¹⁸. La IgM presenta un 70% de positividad en los primeros 5 días de la enfermedad, un 93% después del 5.º día, un 99% después del 10.º día¹⁹ y puede permanecer positiva hasta 3 meses tras la infección¹⁸.

La IgG suele positivizarse a partir del 7.º día de enfermedad; una IgG positiva en fase precoz (febril) significa que el paciente estuvo expuesto a otro serotipo y tendrá más riesgo para dengue hemorrágico. Están descritas reacciones cruzadas entre diferentes *Flavivirus*, por ello una IgG precoz acompañada de respuesta mínima de IgM es inespecífica¹³. El caso 1 tuvo IgG negativa a los 8 días de enfermedad, que se explicaría porque suele aparecer en sangre a la semana de enfermedad, con un incremento muy lento, dependiendo de la sensibilidad del test¹⁷.

El caso 2 y el caso 5, que fueron valorados a los 8 y 60 días de enfermedad, respectivamente, tuvieron ELISA IgM e IgG positivos, con predominio de IgM en el caso 2 y de IgG en el caso 5, siendo hallazgos que confirman lo mencionado previamente.

Combinando el Ag NS-1 y la detección de IgM, la sensibilidad y la especificidad es del 87 y 96%, respectivamente¹⁹.

Tests de diagnóstico molecular (PCR): amplifican el genoma viral (ARN) tanto por método tradicional (RT-PCR) como en tiempo real (real time RT-PCR). Son más sensibles que el aislamiento viral y la inmunohistología³, y pueden detectar el virus hasta los 10 días de enfermedad¹³. La RT-PCR tiene sensibilidad 80-100%¹⁷. Los casos 2 y 5 tuvieron PCR negativa, por la tardía realización del test.

El tratamiento del dengue es inespecífico, con medidas de sostén e hidratación^{17,20}, recomendándose evitar antiinflamatorios no esteroideos por riesgo de hemorragia.

El periodo de riesgo (fase crítica), tras 4-7 días del inicio de la fiebre, es de 48-72 h. Si el paciente se trata con reemplazo de fluidos (cristaloides o coloides), estricto balance hídrico, monitorización de parámetros vitales (presión arterial y frecuencia cardiaca) y de laboratorio (plaquetas y hematocrito), así como con una valoración clínica intensiva, la posibilidad de una evolución fatal es mínima. Las pautas de hidratación se detallan en el Protocolo del Dengue (OMS-2009)¹⁷. Si el paciente se recupera, usualmente no hay secuelas. Raramente aparecen complicaciones: orquitis, ooforitis, queratitis y encefalitis^{12,17}.

La sospecha clínica es fundamental para el correcto tratamiento. El dengue debe considerarse en el diagnóstico diferencial del viajero internacional con fiebre dentro de los 14 días de volver de área endémica. Ante la sospecha clínica, se recomienda realizar el test de diagnóstico rápido para el Ag NS-1 y PCR en los primeros 5 días de enfermedad, y estudio serológico (ICT y confirmación por ELISA) tras los 5 días del inicio del cuadro.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Autochthonous dengue cases in Madeira, Portugal; 2012 [consultado 28 Oct 2013]. Disponible en: <http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/publications/dengue-outbreak-madeira-mission-report-nov-2012.pdf>
2. World Health Organization. Dengue and severe dengue [actualizado Mar 2014] [consultado 29 Mar 2014]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs117/en/>
3. Rey FA. Two hosts, two structures. *Nature*. 2013;497:443-4.
4. Chinnakali P, Gurnani N, Upadhyay RP, Parmar K, Suri TM, Yadav K. High level of awareness but poor practices regarding dengue fever control: A cross-sectional study from North India. *N Am J Med Sci*. 2012;4:278-82.
5. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). National Center for Emerging and Zoonotic Infectious Diseases (NCEZID). Division of Vector-Borne Diseases (DVBD). Dengue homepage. *Epidemiology* [consultado 30 Oct 2013]. Disponible en: <http://www.cdc.gov/Dengue/epideiology/index.html>
6. Schmidt-Chanasit J, Tenner-Racz K, Poppert D, Emmerich P, Frank C, Dinges C, et al. Fatal dengue hemorrhagic fever imported into Germany. *Infection*. 2012;40:441-3.
7. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Guidelines for the surveillance of invasive mosquitoes in Europe; 2012 [consultado 30 Oct 2013]. Disponible en: <http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/publications/ter-mosquito-surveillance-guidelines.pdf>
8. Santos S, Amela C, Sierra M, Suarez B, Sánchez A, Simón F. Evaluación del riesgo de introducción y circulación del virus de dengue en España. Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias sanitarias (CCAES), Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Fecha del informe: 14 de mayo de 2013 [consultado 20 Oct 2013]. Disponible en: http://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/analisisituacion/doc/evRiDe_5.13.pdf
9. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Epidemiological update: No local transmission of dengue virus in Greece; 2012 [consultado 26 Oct 2013]. Disponible en: http://www.ecdc.europa.eu/en/press/news/_layouts/forms/NewsDispForm.aspx?ID=500&List=8db7286c%2Dfe2d%2D476c%2D9133%2D18ff4cb1b568
10. Dengue; 2012 [consultado Oct 2013]. Disponible en: <http://aapredbook.aapublications.org/content/>
11. Hadinegoro SR. The revised WHO Dengue case classification: Does the system need to be modified? *Paediatr Int Child Health*. 2012;32:33-8.
12. Rajapakse S, Rodrigo C, Rajapakse A. Treatment of dengue fever. *Infect Drug Resist*. 2012;5:103-12.
13. Esler D. Dengue Clinical and public health ramifications. *Aust Fam Physician*. 2009;38:876-9.
14. Roy A, Sarkar D, Chakraborty S, Chaudhuri J, Ghosh P, Chakraborty S. Profile of hepatic involvement by dengue virus in dengue infected children. *N Am J Med Sci*. 2013;5:480-5.
15. Jagadishkumar K, Jain P, Manjunath VG, Umesh L. Hepatic involvement in dengue fever in children. *Iran J Pediatr*. 2012;22:231-6.
16. Capeding M, Chua M, Hadinegoro S, Hussain I. Dengue and other common causes of acute febrile illness in Asia: An active surveillance study in children. *PLOS Negl Trop Dis*. 2013;7:1-9.
17. Organización Panamericana de la Salud Organización Mundial de la Salud. Dengue: Guías para el diagnóstico, tratamiento, prevención y control. La Paz. Bolivia. OPS/OMS, 2010. [consultado 30 Oct 2013]. Disponible en: http://whqlibdoc.who.int/publications/2009/9789995479213_spa.pdf
18. Valero N, Montiel M, Arias J, Fuentes B, Mavarez A, Nava L, et al. Comparación entre los métodos de inmunocromatografía e inmunoensayo enzimático (ELISA) en el diagnóstico del dengue. *Kasmera*. 2006;34:53-60 [consultado 28 Mar 2014]. Disponible en: <http://www.scielo.org.ve/scielo.php?script=sci-arttext&pid=S0075-52222006000100007&lng=es&nrm=iso>. ISSN 0075-5222.
19. Blacksell SD, Jarman RG, Gibbons RV, Tanganuchitcharnchai A, Mammen Jr M, Nisalak A, et al. Comparison of seven commercial antigen and antibody enzyme-linked immunosorbent assays for detection of acute dengue infection. *Clin Vaccine Immunol*. 2012;19:804-10.
20. CDC. Dengue outbreak —Federated States of Micronesia, 2012-2013. *MMWR*. 2013;62:570-3.