

DENGUE HEMORRAGICO EN CUBA. CRONICA DE UNA EPIDEMIA¹

_____ Gustavo Kouri,² María G. Guzmán² y José Bravo² _____

INTRODUCCION

El dengue hemorrágico descrito en 1957 en Filipinas (1) y limitado al Asia Sudoriental y Pacífico Occidental hasta 1981, constituye un problema de salud pública por la elevada morbilidad y mortalidad que ocasiona (2). En las Américas, a pesar de que los virus del dengue circulan desde hace unos 30 años (3, 4), la enfermedad hemorrágica no se había manifestado, al menos en forma epidémica, y durante ese período solo se comunicaron casos esporádicos (5, 6).

Es en Cuba, en el verano de 1981, donde por primera vez en el presente siglo apareció el dengue hemorrágico en la región; esta fue una de las pocas oportunidades en que se detectó la enfermedad fuera del Asia Sudoriental (7). En publicaciones previas se ha hecho referencia a distintos aspectos de la epidemia (8-12), pero no se ha elaborado un trabajo que reúna los principales indi-

cadore obtenidos durante el brote y que brinde información general sobre la evolución del mismo.

La epidemia de dengue hemorrágico en Cuba requiere de un estudio profundo, detallado y minucioso, pues representa una oportunidad única para obtener los conocimientos teóricos y prácticos sobre la enfermedad, ya que en ese país el dengue no se presentaba desde 1945 (13). Fue en 1977 cuando por primera vez, en más de 30 años, ocurrió una epidemia de grandes proporciones que coincidió con la pandemia de dengue tipo 1 en la región (14). En 1981 se produjo la epidemia de dengue tipo 2 que determinó la aparición del dengue hemorrágico, proporcionando la ocasión de estudiar esta última enfermedad en una situación epidemiológica muy bien definida y en la ecología del Caribe. Por el contrario, en el Asia Sudoriental los cuatro serotipos del dengue circulan simultáneamente, hecho que provoca dificultades para la interpretación de los datos.

¹ Los estudios que se describen en este artículo forman parte del Programa de Investigación sobre Fiebre Hemorrágica del Dengue ejecutado por el Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kouri", La Habana, Cuba, con apoyo financiero del Centro Internacional de Investigaciones para el Desarrollo (CIID, Canadá). Se publica en inglés en el *Bulletin of the Pan American Health Organization*, Vol 20, No. 1, 1986.

² Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kouri". Dirección postal: Apartado 601, Zona postal Marianao 13, Habana, Cuba.

RECONOCIMIENTO DE LA EPIDEMIA

La epidemia se detectó a fines de mayo de 1981, varias semanas después del inicio de la temporada de lluvias, en una localidad ubicada en la periferia de

la ciudad de La Habana. En esa oportunidad se informó un número creciente de enfermos con fiebre, dolores abdominal, retroorbital y muscular, cefalea y astenia intensas, erupción cutánea y, en ocasiones, un cuadro hemorrágico acompañado de choque que provocó la muerte de algunos de ellos. En el momento en que se reconoció la epidemia existían altos índices de infestación por *Aedes aegypti* en casi todas las localidades urbanas del país.

Los primeros casos se diagnosticaron como meningococcemia debido a que en Cuba esta enfermedad es endémica y a que no había antecedente de dengue hemorrágico ni en la isla ni en la región. De inmediato se produjo la explosión epidémica, y comenzaron a comunicarse casos en todo el país. El Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kourí" tuvo a su cargo el diagnóstico y la identificación del virus. En 24 horas se proporcionó a las autoridades de salud un diagnóstico presuntivo seroepidemiológico y en muy pocos días se aisló e identificó el virus del dengue tipo 2 utilizando una metodología ya descrita (8).

Cuadro clínico

El cuadro clínico del dengue hemorrágico se caracterizó por fiebre, vómitos, hepatomegalia y dolor abdominal. Las manifestaciones hemorrágicas más comunes en los niños fueron las petequias y la hematemesis, mientras que en los adultos predominaron la púrpura, la hematemesis y la metrorragia en la mujer. Cuando se presentó el choque, ocurrió con mayor frecuencia al cuarto día del inicio del cuadro clínico. Entre los casos mortales, el cuadro hemorrágico predominó en los niños y el de choque en los adultos. Conviene señalar que en los adultos, aunque en general el curso de la dolencia fue favorable y se observaron pocos casos con choque, cuando este se

presentó la enfermedad fue mortal casi sin excepción. Los niños, por el contrario, con frecuencia manifestaron choque pero superaron la enfermedad; esto podría indicar alguna diferencia en los mecanismos de generación del choque entre los niños y los adultos.

Morbilidad

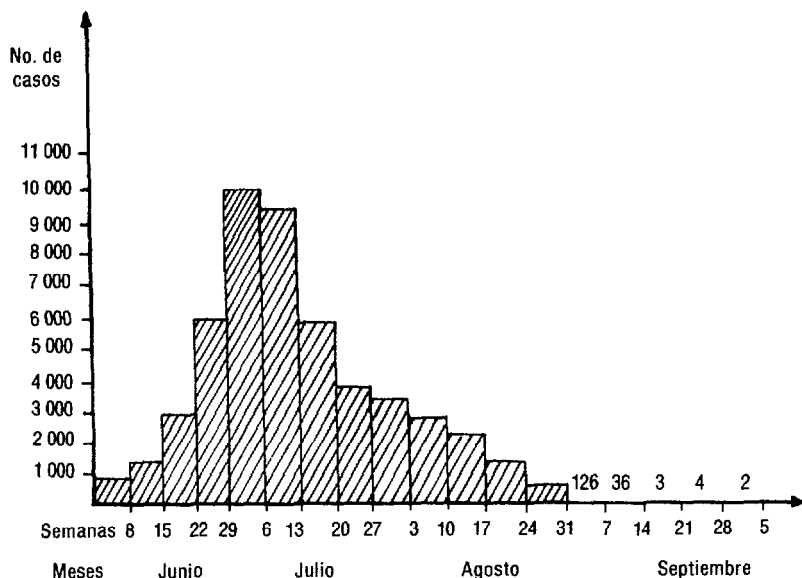
La epidemia se extendió desde los últimos días del mes de mayo hasta el 10 de octubre, fecha en que se informó el último caso. A partir de ese momento en Cuba funciona el Sistema Nacional de Vigilancia para el Dengue que permite afirmar que el país está totalmente libre de la enfermedad.

En la figura 1 se muestra la evolución de la morbilidad durante el curso de la epidemia. En total se tuvo conocimiento de 344 203 casos que se comunicaron diariamente al Ministerio de Salud Pública. La semana de mayor incidencia fue la del 29 de junio al 6 de julio, con un promedio diario de 9 447 casos notificados; el 6 de julio fue el día de incidencia más alta, con 11 400 casos comunicados. A partir de la segunda semana de julio comenzó a observarse una disminución paulatina de la morbilidad que, según los autores, se debió a la intensa campaña contra *A. aegypti* que se inició en el mes de junio en todo el país y que produjo una rápida disminución de los índices de infestación por el vector.

Hospitalización

La amplia política de ingreso hospitalario fomentada por el Ministerio de Salud Pública permitió la hospitalización de 116 151 pacientes que representaban el 33,7% del total de casos notificados durante los meses de la epidemia (cuadro 1). Esta fue una medida impor-

FIGURA 1. Número de casos registrados por semana durante la epidemia de dengue hemorrágico, Cuba, 1981.



CUADRO 1. Número de pacientes hospitalizados durante los meses de la epidemia de dengue hemorrágico, Cuba, 1981.

| Mes | Pacientes hospitalizados |
|------------|--------------------------|
| Junio | 16 302 |
| Julio | 51 813 |
| Agosto | 46 455 |
| Septiembre | 1 499 |
| Octubre | 82 |
| Total | 116 151 |

tante para la disminución de las tasas de mortalidad y letalidad. En efecto, durante el transcurso de otras epidemias el índice de hospitalización fue mucho más bajo, los pacientes ingresaron cuando ya presentaban choque y, en consecuencia, los índices de mortalidad y letalidad fueron más elevados (15).

Casos graves

En total se comunicaron 9 203 casos graves y 1 109 muy graves, y las cifras más elevadas se notificaron en el mes de julio (cuadro 2). La clasificación de casos graves y muy graves puede corresponder a los grados de gravedad III y IV de la clasificación de un Comité de Expertos de la OMS para el dengue hemorrágico (16).

CUADRO 2. Número de casos graves y muy graves comunicados durante los meses de la epidemia de dengue hemorrágico, Cuba, 1981.

| Mes | Graves | Muy graves | Total |
|------------|--------|------------|--------|
| Junio | 1 660 | 221 | 1 881 |
| Julio | 5 508 | 715 | 6 223 |
| Agosto | 1 949 | 171 | 2 120 |
| Septiembre | 85 | 2 | 87 |
| Octubre | 1 | — | 1 |
| Total | 9 203 | 1 109 | 10 312 |

Mortalidad y letalidad

Se tuvo conocimiento de 158 muertes para una tasa de mortalidad de 1,58 por 100 000 habitantes. El índice de letalidad, de 0,46 por 1 000 enfermos, fue el más bajo conocido hasta el momento del estudio para una epidemia de dengue hemorrágico. La edad de los casos mortales osciló entre los 3 días y 80 años, con una edad modal de cuatro años; en total fallecieron 101 niños y 57 adultos. Estos hechos ayudarán a describir en Cuba el cuadro clínico de la enfermedad en los adultos, lo que es muy importante si se tiene en cuenta que la morbilidad y mortalidad por dengue hemorrágico en el adulto es poco frecuente en las epidemias del Asia Sudoriental e islas del Pacífico Occidental.

Respecto a la distribución racial de los casos mortales (cuadro 3), se observó un predominio significativo ($p < 0,05$) en la raza blanca, en comparación con la estructura racial de la población cubana; los autores no han encontrado una explicación para este hecho. En cuanto al sexo, a diferencia de lo que sucede en los países endémicos de dengue hemorrágico (2), no se encontró predominio significativo de mujeres entre los casos mortales.

En los niños y en los adultos que fallecieron, se identificaron como factores de riesgo enfermedades genéticamente controladas como asma, diabe-

CUADRO 3. Distribución racial de los casos mortales durante la epidemia de dengue hemorrágico, Cuba, 1981. Se incluyen 72 niños y 26 adultos.

| Raza | Casos mortales (%) | Distribución racial de la población cubana (%) ^a |
|--------|--------------------|---|
| Blanca | 80,4 | 66,0 |
| Mulata | 11,3 | 21,9 |
| Negra | 8,2 | 12,0 |

^a 0,1% de asiáticos.

tes y anemia falciforme. Esta observación correspondió también a los casos graves.

El análisis de la mortalidad en los niños reveló un hecho de extraordinario interés. En efecto, en la figura 2 se observa la distribución por edad de 72 casos mortales en menores de 15 años. Llama la atención la ausencia de muertes en las edades de 1 y 2 años. Debe señalarse que los niños de 1 y 2 años no habían nacido cuando se produjo la epidemia de dengue tipo 1 en 1977; por tanto no podían ser portadores de una infección secundaria. Esta observación epidemiológica apoya sustancialmente otras hipótesis en cuanto a que el dengue hemorrágico se presenta cuando se produce una segunda infección por otro serotipo del dengue (17). Lo expuesto es válido también para los casos graves, donde fue realmente excepcional el hallazgo de algún enfermo con cuadro evidente de dengue hemorrágico entre los niños de 1 y 2 años de edad. Por último, en los cuatro menores de un año que murieron los anticuerpos maternos podrían haber actuado como responsables de la infección primaria.

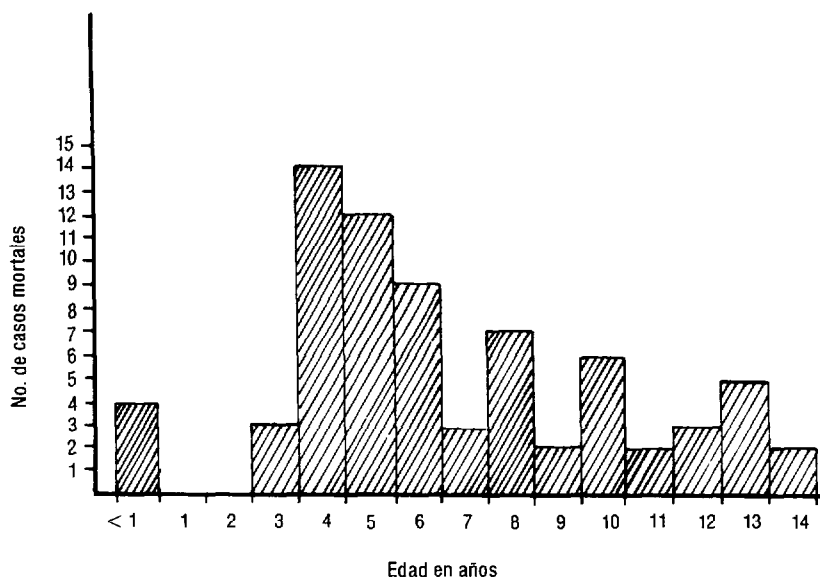
ALGUNAS CONSIDERACIONES DE INTERES

A continuación se señalan los hechos de importancia que se pusieron de manifiesto en la epidemia que se produjo en Cuba en 1981, y que podrán ser útiles para la interpretación de los datos epidemiológicos en otros países de la región:

□ El dengue hemorrágico epidémico puede ocurrir en las condiciones ecológicas del Caribe.

□ La epidemia comenzó en

FIGURA 2. Distribución por edad de 72 casos mortales en menores de 15 años durante la epidemia de dengue hemorrágico, Cuba, 1981.



forma explosiva, poco después del inicio de la temporada de lluvias.

□ La alta infestación por *A. aegypti* constituyó un factor necesario para que se produjera la epidemia.

□ La población cubana tenía poca protección contra los virus del dengue.

□ El dengue hemorrágico ocurre en los niños y en los adultos, y depende del estado inmunológico de los mismos.

□ La enfermedad se manifiesta en blancos, negros y mulatos caribeños, aunque los casos graves y mortales predominaron entre los primeros.

□ El intervalo entre la primera y segunda infección fue de tres años.

□ La secuencia de infección fue de dengue tipo 1/dengue tipo 2.

□ El dengue tipo 1 de 1977 y el dengue tipo 2 de 1981 fueron responsables de un elevado número de enfermos

que durante la epidemia de 1981 se concentró en un período de poco más de cuatro meses. Esto indica que en el transcurso de ambas epidemias existió una amplia circulación de virus.

RESUMEN

En Cuba, a fines de mayo de 1981 se produjo en forma explosiva una epidemia de dengue hemorrágico que se concentró en un lapso de poco más de cuatro meses y durante el cual se comunicaron 344 203 casos. La semana de mayor incidencia fue la del 29 de junio al 6 de julio, con un promedio diario de 9 447 casos notificados. Mediante estudios virológicos se determinó que el causante de la epidemia fue el serotipo 2 del virus del dengue. El cuadro clínico de los enfermos se caracterizó por fiebre, vómitos, hepatomegalia y dolor abdominal. Las manifestaciones hemorrágicas más co-

munes en los niños fueron las petequias y la hematemesis, y en los adultos la púrpura, la hematemesis y la metrorragia en la mujer. Con respecto a la distribución racial, se observó predominio en la raza blanca. A diferencia de lo que sucede en otros países endémicos, la mortalidad no fue mayor entre las mujeres. En total se tuvo conocimiento de 158 casos mortales cuyas edades oscilaron entre los 3 días y 80 años; el cuadro hemorrágico fue más frecuente en los niños y el de choque en los adultos. En los casos mortales y graves, tanto en los niños como en los adultos, se identificaron como factores de riesgo enfermedades de origen genético tales como asma, diabetes y anemia falciforme. La distribución por edad de los casos mortales reveló la ausencia de muertes entre los niños de 1 y 2 años que no habían nacido cuando se produjo la epidemia de dengue tipo 1 de 1977 y, por tanto, no podían ser portadores de una infección secundaria. Este hallazgo apoya otras hipótesis que sostienen que el dengue hemorrágico ocurre cuando existe una segunda infección por otro serotipo del dengue. □

REFERENCIAS

- 1 Hammon, W. McD., Rudnick, A., Sather, G. F., Rogers, K. D., Chan, V., Dizon, J. J. y Basaka Sevilla, D. Studies on Philippine hemorrhagic fever: Relationship to dengue viruses. In: *Proceedings of the 9th Pacific Scientific Congress*. Bangkok, 1957. pp. 67-72.
- 2 Halstead, S. B. Dengue haemorrhagic a public health problem and field for research. *Bull WHO* 58(1):1-21, 1980.
- 3 Anderson, C. R., Downs, W. G. y Hill, A. E. Isolation of dengue virus from a human being in Trinidad. *Science* 124:224-225, 1956.
- 4 Russell, P. K., Buescher, E. L., Mc Cown, J. M. y Ordoñez, J. Recovery of dengue viruses from patients during epidemics in Puerto Rico and East Pakistan. *Am J Trop Med Hyg* 15(4):573-579, 1966.
- 5 Fraser, H. S., Wilson, W. A., Rose, E., Thomas, E. J. y Sissons, J. G. P. Dengue fever in Jamaica with shock and hypocomplementaemia, haemorrhagic visceral and neurological complications. *West Indian Med J* 27:106-116, 1978.
- 6 López Correa, R. H., Cline, B. L., Ramírez Ronda, C., Bermúdez, R., Sather, G. F. y Kuno, G. Dengue fever with hemorrhagic manifestations: A report of three cases from Puerto Rico. *Am J Trop Med Hyg* 27(6):1216-1224, 1978.
- 7 Halstead, S. B. y Papaevangelou, G. Transmission of dengue 1 and dengue 2 viruses in Greece in 1928. *Am J Trop Med Hyg* 29(4):635-637, 1980.
- 8 Kourí, G., Más, P., Guzmán, M. G., Soler, M., Goyenechea, A. y Morier, L. Dengue hemorrágico en Cuba, 1981. Diagnóstico rápido del agente etiológico. *Bol Of Sanit Panam* 93(5):414-420, 1982.
- 9 Guzmán, M. G., Kourí, G., Bravo, J., Soler, M., Vázquez, S. y Venereo, C. Dengue hemorrhagic fever in Cuba. I. Serological confirmation and clinical diagnosis. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 78:235-238, 1984.
- 10 Guzmán, M. G., Kourí, G., Bravo, J., Soler, M., Santos, M., Villaescusa, R., Basanta, P., Indan, G. y Ballester, J. M. Dengue hemorrhagic fever in Cuba. II. Clinical investigations. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 78:239-241, 1984.
- 11 Guzmán, M. G., Kourí, G., Morier, L., Soler, M. y Fernández, A. Casos mortales de dengue hemorrágico en Cuba, 1981. *Bol Of Sanit Panam* 97(2):111-117, 1984.
- 12 Guzmán, M. G., Kourí, G., Soler, M., Morier, L. y Vázquez, S. Aislamiento del virus dengue 2 en sueros de pacientes utilizando el ratón lactante y cultivo de células LLCMK₂. *Rev Cub Med Trop* 36(1):4-10, 1984.
- 13 Pittaluga, G. Sobre un brote de "dengue" en La Habana. *Rev Med Trop Parasitol Bacteriol Clin Lab* 11(1-2):1-3, 1945.
- 14 Más, P. Dengue fever in Cuba in 1977: Some laboratory aspects. In: Organización Panamericana de la Salud. *Dengue in the Caribbean, 1977*. Washington, DC, 1979. (Publicación Científica 375.) pp. 40-43.

- 15 Schlesinger, R. W. *Dengue Viruses*. New York, Springer-Verlag, 1977. (Virology Monographs No. 16.) p. 94.
- 16 Organización Mundial de la Salud. *Guide for Diagnosis, Treatment and Control of Dengue Hemorrhagic Fever*. 2 ed. Technical Advisory Committee on Dengue Hemorrhagic Fever for

the South Asian and Western Pacific Regions. Ginebra, 1980. p. 8.

- 17 Halstead, S. B. The pathogenesis of dengue. Molecular epidemiology in infectious disease. *Am J Epidemiol* 114(5):632-648, 1981.

SUMMARY

HEMORRHAGIC DENGUE IN CUBA. THE CHRONICLE OF AN EPIDEMIC

In late May 1981 Cuba was the scene of an explosive outbreak of hemorrhagic dengue that lasted little more than four months and in which 344 203 cases were reported. The week of peak incidence was that of 29 June to 6 July, when an average of 9 447 cases a day were reported. It was established by virological studies that the epidemic was caused by dengue serotype 2. The patients presented a clinical picture of fever, vomiting, hepatomegalia and abdominal pain. The most common hemorrhagic manifestations in children were petechiae and hematemesis, and in adults purpura, hematemesis and, in women, metrorrhagia. In regard to the racial distribution of the cases, the majority were whites. Unlike the case in other endemic countries, mortality was not higher among women. Altogether, 158 deaths were reported at ages ranging between 3 days and 80 years; hemorrhage was more frequent in children and shock in adults. In the fatal and severe cases, diseases of genetic origin, such as asthma, diabetes and sickle-cell anemia, were identified as risk factors in both children and adults. The age distribution of the fatal cases brought out an absence of deaths among children 1 and 2 years old who had not been born during the time of the dengue-1 epidemic of 1977, and therefore could not be carriers of a secondary infection. This finding supports other hypotheses

to the effect that hemorrhagic dengue occurs in the presence of a second infection by another dengue serotype.

RESUMO

DENGUE HEMORRÁGICO EM CUBA. CRÔNICA DE UMA EPIDEMIA

Em Cuba, no final de maio de 1981, ocorreu de forma explosiva uma epidemia de dengue hemorrágico que se concentrou num lapso de pouco mais de quatro meses, durante o qual foram notificados 344 203 casos. A semana de maior incidência foi a de 29 de junho a 6 de julho, com uma média diária de 9 447 casos notificados. Mediante estudos virológicos verificou-se que a causa da epidemia foi o serótipo 2 do vírus do dengue. O quadro clínico dos pacientes caracterizou-se por febre, vômitos, hepatomegalia e dores abdominais. As manifestações hemorrágicas mais comuns nas crianças foram as petéquias e a hematemese, e nos adultos a púrpura, a hematemese e a metrorragia na mulher. Quanto à distribuição racial, observou-se predomínio na raça branca. Ao contrário do que sucede em outros países endêmicos, a mortalidade foi maior entre as mulheres. No total registraram-se 158 casos mortais cujas idades oscilaram entre 3 dias e 80 anos; o quadro hemorrágico foi mais fre-

quente nas crianças e o de choque nos adultos. Nos casos mortais e graves, tanto em crianças como nos adultos, identificaram-se como fatores de risco enfermidades de origem genética tais como asma, diabetes e anemia falciforme. A distribuição por idade dos casos mortais revelou a ausência de mortes entre as crianças de 1 e 2 anos que não haviam nascido quando ocorreu a epidemia de dengue tipo 1 em 1977 e, portanto, não podiam ser portadoras de uma infecção secundária. Esse resultado apóia outras hipóteses que sustentam que o dengue hemorrágico ocorre quando existe uma segunda infecção por outro serótipo do dengue.

RÉSUMÉ

DENGUE HÉMORRAGIQUE À CUBA, CHRONIQUE D'UNE ÉPIDÉMIE

Cuba a connu, à la fin du mois de mai 1981, une flambée de dengue hémorragique qui dura un peu plus de quatre mois durant lesquels 344 203 cas furent notifiés. La période d'incidence la plus forte fut la semaine du 29 juin au 6 juillet, avec une moyenne journalière de 9 447 cas notifiés. Des

études virologiques permirent de déterminer que l'épidémie était causée par le virus de la dengue type 2. Le tableau clinique des malades se caractérisait par de la fièvre, des vomissements, une hépatomégalie et des douleurs abdominales. Les manifestations hémorragiques les plus communes chez les enfants étaient les pétéchies et l'hématémèse; quant aux adultes, ils avaient des manifestations de purpura, d'hématémèse, et des épisodes de métrorragie chez les femmes. En ce qui concerne la distribution raciale, la maladie frappa surtout la race blanche. Contrairement à ce qui se produit dans les autres pays d'endémie, la mortalité ne fut pas plus forte parmi les femmes. On eut connaissance au total de 158 cas mortels chez des personnes dont les âges allaient de 3 jours à 80 ans; le syndrome hémorragique fut plus fréquent chez les enfants et le syndrome de choc chez les adultes. Parmi les cas mortels et graves, tant chez les enfants que chez les adultes, on identifia comme facteurs de risque des maladies d'origine génétique telles que l'asthme, le diabète et la drépanocytose. La distribution par âge des cas mortels révéla qu'il ne s'était produit aucun décès chez les enfants de 1 et 2 ans qui n'étaient pas nés lors de l'épidémie de dengue type 1 de 1977 et par conséquent ne pouvaient être porteurs d'une infection secondaire. Cette découverte soutient d'autres hypothèses selon lesquelles la dengue hémorragique se manifeste lorsqu'il existe une deuxième infection par un autre type de virus de la dengue.