

Dengue en Nicaragua, 1994: reintroducción del serotipo 3 en las Américas¹

María G. Guzmán,² Susana Vázquez,² Eric Martínez,³
Mayling Álvarez,¹ Rosmary Rodríguez,¹ Gustavo Kourí,²
José de los Reyes⁴ y Francisco Acevedo³

El objetivo principal de este trabajo fue notificar la reintroducción del serotipo 3 del dengue en las Américas después de 17 años de ausencia. Además, se describe la sintomatología más frecuente de los casos de dengue clásico y hemorrágico y se presentan datos sobre la distribución de la epidemia en los distintos sistemas locales de atención integral en Nicaragua. Se estudiaron 39 pacientes hospitalizados en Managua y León por dengue con manifestaciones hemorrágicas y dengue hemorrágico. De ellos, 34 se clasificaron como casos probables o confirmados de dengue. Los síntomas más frecuentes fueron fiebre, cefalea, vómitos, mialgias y artralgias. La prueba del torniquete positiva y la trombocitopenia se confirmaron en 56 y 44% de los pacientes, respectivamente. La epistaxis (67%) fue la manifestación hemorrágica más frecuente. En 43% de las 356 muestras de suero de pacientes recibidas a través del sistema de vigilancia del dengue en el mes de octubre de 1994 se detectó la presencia de anticuerpos IgM. En 5 de 24 muestras se aisló el virus (en 3 se aisló el serotipo 3 y en 2, el serotipo 1). Se comprobó la reintroducción del serotipo 3 del dengue en la Región, así como su capacidad de producir epidemias de dengue hemorrágico. Se alerta a los países de que, si no se toman oportunamente las medidas descritas en las guías para la prevención y el control del dengue y el dengue hemorrágico, en las Américas pueden producirse nuevas epidemias, habida cuenta del número de personas susceptibles a este serotipo y de las altas densidades del vector detectadas en la mayoría de los países de la Región.

En años recientes se ha observado un aumento constante del número de casos y de epidemias declaradas de dengue y de dengue hemorrágico en las Américas (1). Después de la importante epidemia de dengue 1 que afectó al Caribe y de la primera epidemia de dengue hemorrágico declarada en Cuba en 1981 (hasta la fecha, la de mayor magnitud y gravedad), la situación de esta enfermedad en la Región de las Américas se torna cada día más peligrosa y difícil de resolver (2, 3). Concretamente en Centroamérica, la incidencia

de la enfermedad ha seguido el mismo patrón que en el resto del continente. En países como Costa Rica y Panamá, donde no hubo dengue hasta 1992, se declararon epidemias en 1993 (4) que favorecieron su transmisión desde México hasta Bolivia, Brasil y Paraguay. En Chile no se detectaron casos (5).

La primera epidemia de dengue en Nicaragua se declaró en 1985. Durante la misma se aislaron los serotipos 1 y 2. El número de casos superó los 17 000, de los cuales 7 diagnosticados de dengue hemorrágico fallecieron (6). Posteriormente, se notificaron casos esporádicos hasta 1990, cuando se produjo un segundo brote de 4137 casos. En 1992, el número de casos ascendió a 4936, principalmente en la ciudad de León, donde se aislaron los serotipos 2 y 4, y en 1993, a 8938. El cuadro clínico revistió ma-

¹ Se publicará en inglés, con el título "Dengue in Nicaragua, 1994: reintroduction of serotype 3 in the Americas".

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

³ Hospital Pediátrico Docente Juan Manuel Márquez, La Habana Cuba.

⁴ Ministerio de Salud, Managua, Nicaragua.

por gravedad y, consecuentemente, la cifra de hospitalizados fue más alta (7).

En julio de 1994, se comenzó a observar un nuevo ascenso del número de casos de dengue y de dengue hemorrágico en León (en total se notificaron 1680). La incidencia aumentó súbitamente en septiembre y octubre en Managua, y ello obligó a las autoridades de salud a declarar el estado de emergencia epidemiológica, así como a intensificar las acciones de control (7). Hasta diciembre de 1994, se habían notificado 20 469 casos de dengue, 1247 de ellos con manifestaciones hemorrágicas.

El objetivo principal del presente trabajo es lanzar la voz de alerta en la Región de los peligros asociados con la reintroducción del serotipo 3 del dengue como consecuencia de la situación de la enfermedad en Nicaragua. Además, se describe la sintomatología más frecuentemente observada en los pacientes de dengue clásico y dengue hemorrágico. Por último, se notifica la positividad a anticuerpos IgM específicos del dengue de muestras de suero de pacientes con cuadro clínico de la enfermedad, que fueron detectados mediante el sistema de vigilancia seroepidemiológica.

MATERIALES Y MÉTODOS

En el presente estudio se analizaron 356 muestras de sueros recolectadas por el sistema de vigilancia seroepidemiológica del dengue (todas las recibidas por dicho sistema durante un mes), que procedían de los diferentes sistemas locales de atención integral en salud (SILAIS) del país. Todas pertenecían a pacientes con diagnóstico clínico de dengue cuyos síntomas se habían iniciado en octubre de 1994. Además, se estudiaron 41 muestras de 39 pacientes diagnosticados de dengue clínico que presentaban manifestaciones hemorrágicas o de dengue hemorrágico. Todos ellos habían sido hospitalizados en los hospitales "La Mascota" y "Manolo Morales" de Managua y en el Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales Argüello (HEODRA) de León durante la

segunda quincena de octubre. Estas muestras se encontraban entre las remitidas por el sistema de vigilancia seroepidemiológica del dengue. En 14 pacientes se pudo extraer una segunda muestra de suero entre 44 y 58 días después del inicio de los síntomas. Se revisó la historia clínica de cada paciente y los datos importantes se anotaron en un formulario confeccionado para tal efecto. De acuerdo con el día en que se extrajo la primera muestra de suero, se decidió realizar los estudios serológicos y el aislamiento de virus.

En todos los sueros se detectó la presencia de anticuerpos IgM contra el virus del dengue mediante la técnica MACELISA, utilizando antígenos preparados con los cuatro serotipos del virus y siguiendo el método de Kuno et al. (8). Además, se investigó la presencia de anticuerpos inhibidores de la hemaglutinación (IH) mediante la técnica de inhibición de la hemaglutinación descrita por Clarke y Casals (9), así como la de anticuerpos totales contra el virus del dengue por medio de la técnica ELISA de inhibición (10).

Se intentó, asimismo, aislar el virus en 24 muestras de suero de pacientes hospitalizados y diagnosticados clínicamente de dengue, que presentaban manifestaciones hemorrágicas o dengue hemorrágico. Las muestras se habían obtenido durante los primeros cinco días posteriores al comienzo de los síntomas.

Las muestras de sangre se transportaron en termos refrigerados a 4 °C al laboratorio de virología del Centro Nacional de Diagnóstico y Referencia (CNDR) de Managua, donde los sueros se separaron en condiciones de esterilidad y se almacenaron a -20 °C hasta su envío y procesamiento en el Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kourí" de La Habana, Cuba. En dicho instituto las células C636 y Ap61 (previamente mantenidas mediante pases seriados) se sembraron en tubos de cristal en medio MEM. Para las células C636 este medio se suplementó con suero de ternero fetal al 10%, y para las Ap61 se utilizó el medio MMVP12 con la misma concentración de

suelo de ternero. Cuando se obtuvo una monocapa confluyente, los sueros se inocularon a las células C636 a una dilución final de 1/50 y a las Ap61 a una dilución final de 1/20, utilizando en ambos casos un medio de mantenimiento (MEM con 2% de suero de ternero fetal o medio L15 a la misma concentración de suero).

Después de 10 días de incubación a 28 °C, se buscaron antígenos víricos mediante la técnica de inmunofluorescencia indirecta utilizando líquidos ascíticos policlonales hiperinmunes a los serotipos del virus del dengue 1 y 2 preparados en ratón. Cuando se observó inmunofluorescencia positiva, el serotipo se tipificó con anticuerpos monoclonales específicos para los cuatro serotipos del virus del dengue procedentes de la División de Enfermedades Infecciosas Transmitidas por Artrópodos de Fort Collins, Estados Unidos de América. Como control positivo de la inmunofluorescencia se usaron células inoculadas con los cuatro serotipos: dengue 1 (cepa cubana aislada durante la epidemia de 1977), dengue 2 (cepa A15 aislada durante la epidemia cubana de 1981), dengue 3 (cepa H87) y dengue 4 (cepa H-241). Toda muestra negativa se pasó en tres ocasiones por el sistema celular de aislamiento.

Los criterios para confirmar un caso de dengue fueron los siguientes: presencia de un cuadro clínico sugestivo de la enfermedad, aislamiento del virus, seroconversión de inmunoglobulinas totales y seroconversión de anticuerpos IgM o aumento de 4 veces o más del título de anticuerpos IgG entre la primera muestra de suero extraída en la fase aguda de la enfermedad y la segunda muestra obtenida durante la convalecencia (11). Los pacientes que presentaban un cuadro sugestivo de dengue y en los que se demostró en una sola muestra de suero la presencia de anticuerpos IgM o títulos de anticuerpos inhibidores de la hemaglutinación mayores o iguales a 1280, se consideraron casos probables (11). Todos los casos con títulos de anticuerpos inhibidores de la hemaglutinación mayores o iguales a 2560 se consi-

deraron probables y con una posible infección secundaria (12). Los pacientes con diagnóstico clínico de dengue hemorrágico se clasificaron según la gravedad conforme a las *Guías para la Prevención y el Control del Dengue y la Fiebre Hemorrágica del Dengue en las Américas* (11).

RESULTADOS

En Nicaragua, la vigilancia seroepidemiológica del dengue se lleva a cabo a través del envío —por parte de los 18 SILAIS que funcionan en el país (tres de ellos localizados en Managua)— de muestras de suero de pacientes con cuadro clínico de dengue en las que se detecta la presencia de anticuerpos IgM. Esta prueba se realiza en el CNDR. Como parte de esta vigilancia, en octubre de 1994 se recibieron en el Laboratorio de Virología del CNDR 356 muestras de sueros de pacientes con diagnóstico clínico de dengue. En 152 (43%) se detectaron anticuerpos IgM (cuadro 1).

Más de 35% de los sueros analizados procedentes de los SILAIS correspondientes a Managua fueron positivos. En todos

CUADRO 1. Porcentajes de positividad de anticuerpos IgM específicos contra el virus del dengue en muestras de suero de pacientes con cuadro clínico de dengue recibidas a través del sistema de vigilancia seroepidemiológica durante octubre de 1994, por sistemas locales de atención integral (SILAIS). Nicaragua, 1994

SILAIS	(%)
Managua Occidental	52
Managua Oriental	36
Managua Central	37
Jinotega	49
Granada	38
Madrid	67
Boaco	67
Estelí	25
Chinandega	33
Raan	0
León	48
Carazo	22
Masaya	67
Total	43

CUADRO 2. Distribución de anticuerpos IgM específicos contra el dengue en pacientes que enfermaron en octubre de 1994, por sexo y edad. Nicaragua, 1994

Edad	Mujeres		Hombres		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%
0-15	34	56	27	44	61	43
16-30	28	58	20	42	48	33
31-45	17	71	7	29	24	17
>45	4	40	6	60	10	7
Total	83	58	60	42	143	100

los SILAIS menos uno en que se recibieron muestras se detectaron sueros positivos. En el cuadro 2 se presenta la distribución por edad y sexo de los pacientes estudiados. La mayor positividad se observó en los menores de 30 años.

En todas las muestras de suero de 39 pacientes (30 de los cuales eran menores de 15 años) se detectaron anticuerpos IgM y anticuerpos totales por IH y ELISA, y en 24 se intentó aislar el virus utilizando células C636 y Ap61. Estos procedían de pacientes hospitalizados con diagnóstico clínico de dengue que presentaban manifestaciones hemorrágicas (29) y dengue hemorrágico (10).

En 5 de 39 pacientes no se pudo comprobar la infección por virus del dengue al estudiar el par de sueros correspondientes, por lo que se descartó el diagnóstico. En 8 pacientes de los que solo se obtuvo una muestra de suero durante la fase aguda de la enfermedad no se detectaron anticuerpos IgM ni títulos elevados de inmunoglobulinas totales que hicieran sospechar la infección por este virus. En 5 de estas muestras no se aislaron virus. No obstante, estos pacientes se clasificaron como casos probables de dengue, ya que el cuadro clínico era compatible con la enfermedad y se había desarrollado durante una epidemia de dengue. A pesar de ello, los estudios serológicos fueron inconclusos en ausencia de la segunda muestra de suero. De ellos, 6 correspondían clínicamente a pacientes de dengue con manifestaciones hemorrágicas y 2, a pacientes de dengue hemorrágico grado II.

En 26 pacientes se pudo relacionar el diagnóstico clínico con algún resultado positivo de laboratorio (viroológico o serológico), lo cual permitió confirmar o sospechar la infección. De estos, 18 se clasificaron clínicamente como casos probables de dengue con manifestaciones hemorrágicas y 8, de dengue hemorrágico. En el cuadro 3 se

CUADRO 3. Semiología y datos de laboratorio de 18 pacientes con diagnóstico confirmado o probable de dengue con manifestaciones hemorrágicas. Nicaragua, 1994

Semiología	No.	%	Laboratorio	No.	%
Fiebre	18	100	Trombocitopenia	8	44
Cefalea	14	78	IgM (+)	13	72
Vómitos	11	61	Infección secundaria	8	44
Mialgias	11	61	Aislamiento vírico*	5	28
Artralgias	11	61	Seroconversión de anticuerpos	8	44
Dolor retroocular	11	44			
Dolor abdominal	8	44			
Erupción cutánea	7	39			
Torniquete (+)	10	55			
Epistaxis	12	67			
Petequias	6	33			
Gingivorragia	1	5			
Metrorragia	1	5			
Hematemesis	2	11			

* Tres aislamientos del virus del dengue 3 y dos del dengue 1.

presentan sus principales síntomas y signos clínicos observados, así como los resultados de laboratorio. El cuadro clínico se caracterizó por fiebre, cefalea, vómitos, así como mialgias y artralgias. Con menor frecuencia se observaron dolor retroorbitario y abdominal y erupción cutánea. El 44% de estos pacientes presentaban trombocitopenia y en 56% la prueba del torniquete fue positiva. La manifestación hemorrágica más frecuente fue la epistaxis (67%). En 8 se comprobó seroconversión y en 5 se aisló el virus del dengue (tres aislamientos del serotipo 3 y dos del 1). Estos hallazgos permitieron confirmar el diagnóstico clínico. Los 10 pacientes restantes se clasificaron como casos probables de dengue.

Los 2 primeros aislamientos del serotipo 3 correspondieron a dos pacientes de 5 y 10 años de edad que presentaban un cuadro clínico de fiebre, vómitos, cefalea, manifestaciones generales y algunas hemorrágicas. Ambos habían estado hospitalizados en el Hospital "La Mascota" de Ma-

nagua. En ellos se detectó seroconversión a flavivirus e infección primaria por medio de la técnicas de IH y ELISA. Su evolución clínica fue satisfactoria, y se clasificaron como casos confirmados de dengue con manifestaciones hemorrágicas. El aislamiento repetido del virus en las mismas muestras de suero confirmó la identificación realizada. El serotipo 3 se aisló tanto en muestras de pacientes procedentes de Managua como de León.

En el cuadro 4 aparecen los datos clínicos y los resultados de laboratorio obtenidos en los 8 pacientes que cumplían los criterios clínicos de dengue hemorrágico de la OPS/OMS (11). Todos se consideraron casos probables de dengue conforme a los resultados de laboratorio. Uno se clasificó como grado I, cinco, como grado II y dos, como grado III según la clasificación de gravedad del dengue hemorrágico (11). Asimismo, todos presentaron algún tipo de hemorragia y 5 (62%) aquejaron dolor abdominal. Dos pacientes padecieron choque en el cur-

CUADRO 4. Datos, manifestaciones clínicas y laboratorio de 8 enfermos considerados portadores de dengue hemorrágico. Nicaragua, 1994

Datos	Caso							
	1	2	3	4	5	6	7	8
Edad	4	7	11	13	15	20	26	27
Sexo	M	F	M	M	M	F	F	F
Fiebre	X	X	X	X	X	X	X	X
Malestar general	X	X	X	X	X	X	X	X
Dolor abdominal		X	X			X	X	X
Hemorragia	X	X	X	X	X	X	X	X
Torniquete (+)						X	X	
Petequias							X	
Epistaxis	X	X	X					
Sangrado vaginal								X
Hematemesis					X			
Choque				X		X		
Trombocitopenia	X	X	X	X	X	X	X	X
Hemoconcentración	X	X	X	X	X	X	X	X
Gravedad*	II	II	II	III	II	III	I	II
Día en que se tomó la muestra	4	4	3	4	9	10	8	15
IgM (+)	X			X	X	X		X
Título en la IH	640	2560	10240	2560	NR	20480	1280	20480

* Para establecer la gravedad de la enfermedad, trombocitopenia, hemoconcentración y el tipo de infección se aplicaron los criterios que aparecen en la referencia (11).

IH = inhibición de la hemaglutinación.

NR = no realizado.

so de la enfermedad. Todos evolucionaron satisfactoriamente y en 71% se comprobó la existencia de una infección secundaria (títulos de anticuerpos por IH \geq 2560). En 5 de ellos no se pudo aislar el virus.

DISCUSIÓN

Aunque en la Región de las Américas se dispone de informes clínicos de casos de una enfermedad similar al dengue desde hace más de dos siglos, la primera epidemia documentada por datos de laboratorio se declaró en 1963 y 1964 en el Caribe y afectó principalmente a Venezuela (13). Entre 1968 y 1969 se declaró otra epidemia en varias islas del Caribe y se aislaron los serotipos 2 y 3 (13). En 1977 se introdujo el serotipo 1 en la Región, los serotipos 2 y 3 circulaban de forma endemoepidémica, y se habían notificado brotes en Colombia y Puerto Rico (2). El último informe de aislamiento de serotipo 3 del dengue procede de Puerto Rico y data de 1977 (14).

Posteriormente, los tres serotipos restantes (1, 2 y 4) han circulado de forma endemoepidémica aislada o simultáneamente en distintos países. El informe del aislamiento del serotipo 3 en Nicaragua y posteriormente en Panamá (15) reviste gran importancia al tiempo que complica la situación del dengue en la Región. Al analizar los informes de casos de dengue en Nicaragua se aprecia un incremento del número de enfermos durante 1992, que coincidió con la introducción del serotipo 4 en ese país. A pesar del aislamiento en dos pacientes del serotipo 1, no es posible descartar que el aumento del número de casos de dengue y de dengue hemorrágico observado durante 1994 se deba a la entrada desapercibida del serotipo 3. La gran mayoría de la población nicaraguense es susceptible a ese virus, ya que no existen informes que sugieran su presencia en el país antes de 1985 (6), cuando ese serotipo ya no circulaba en la Región. Es preciso señalar que en 1995 el serotipo predominante fue el 3 (datos no presentados).

Durante 1994 se notificó un aumento del número de pacientes hospitalizados por dengue con manifestaciones hemorrágicas y de dengue hemorrágico (7), que presentaban un cuadro clínico similar al observado en áreas endémicas y epidémicas de dengue hemorrágico. Empero, cabe señalar que la gravedad aparente de la enfermedad fue menor que la registrada en otras situaciones, como la epidemia que afectó a Cuba en 1981 (16, 17) o los casos notificados de dengue hemorrágico en Tailandia (18). En estas situaciones, el número de casos fatales y de pacientes con dengue hemorrágico grados III y IV observados fue mayor en relación con el número de enfermos. Además, las manifestaciones hemorrágicas cardinales, como hematemesis y melenas, fueron poco frecuentes; por el contrario, predominaron epistaxis, petequias y la prueba del torniquete positiva. No obstante, debe subrayarse que los laxos criterios de hospitalización utilizados y las intervenciones terapéuticas oportunas llevadas a cabo modificaron favorablemente el cuadro clínico de muchos pacientes e impidieron el desarrollo de hemoconcentración y de otras manifestaciones de mayor gravedad.

En el presente estudio, de los 8 casos probables de dengue hemorrágico observados 6 padecían una infección secundaria. Otros autores han demostrado que la infección secundaria se comporta como el principal factor de riesgo de la aparición de dengue hemorrágico (19). Aunque la serie de pacientes con dengue hemorrágico estudiada es muy limitada, llama la atención que en 6 de los 7 enfermos en los que pudo realizarse el estudio serológico se demostrara este tipo de infección.

En los últimos años se ha observado un aumento de la circulación del serotipo 3 en el sudeste asiático y el Pacífico Occidental, que se ha asociado con casos de dengue hemorrágico en países en los que esta enfermedad no se había observado con anterioridad. En Indonesia y Tailandia se notificó un aumento abrupto de los aislamientos del serotipo 3 entre 1976 y 1987 en pacientes de dengue hemorrágico (20). En países

como Sri Lanka (1989) e India (1990), después de atravesar un dilatado período de endemidad, se han declarado recientemente epidemias de dengue hemorrágico asociadas con este serotipo (21, 22). Por otra parte, el dengue causado por el serotipo 3 parece haberse introducido en Tahití y otras islas del sur del Pacífico procedente de Indonesia, Malasia o Filipinas, y ha desencadenado epidemias de dengue hemorrágico en 1989 y 1990 (22).

Varios investigadores han clasificado las cepas del serotipo 3 en cuatro subtipos genéticamente distintos, que podrían estar relacionadas con diferencias en la virulencia y el potencial epidémico del virus (22). Se consideraba que la cepa del dengue 3 aislada en Panamá pertenecía al subtipo III (15) conforme a la clasificación propuesta por Lanciotti et al. en 1994 (22). Este subgrupo se ha asociado con casos de dengue hemorrágico. Otros autores (23) han propuesto una segunda clasificación de las cepas del dengue 3 en cuatro grupos según el estudio nucleotídico en una zona del gen de la envoltura (del nucleótido 47 al 303). La cepa aislada en Nicaragua se estudió en el Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kourí" de La Habana, donde se comprobó que pertenecía al grupo 2 según esta última clasificación (24). Las cepas incluidas en este grupo también se han vinculado con casos de dengue hemorrágico (23).

Recientemente, en Costa Rica, El Salvador, Honduras y Panamá se ha notificado la presencia de este serotipo aunque las consecuencias de esta circulación para cada país pueden diferir dependiendo de sus condiciones (entre otras, circulación de otros serotipos, presencia de individuos susceptibles al serotipo 3, densidad del vector). En los países donde la cifra de personas susceptibles a cualquier serotipo es alta —como en Panamá— probablemente se produzcan brotes y epidemias de dengue, situación que se viene observando en ese país desde fines de 1994. En otros con endemidad elevada, sobre todo a un serotipo específico, la entrada del serotipo 3 solo puede causar algunos casos aislados, al menos al inicio, hasta

que se convierta en el serotipo predominante. Esta podría ser la situación de Costa Rica, donde a pesar de haberse demostrado la circulación de los cuatro serotipos, el 1 es el que se ha aislado principalmente desde 1993 (Sáenz E, Instituto Costarricense de Investigación y Enseñanza en Nutrición y Salud, comunicación personal, 1995).

Una situación diferente podría producirse en países como Nicaragua, donde durante años han circulado varios serotipos y en los que la entrada del serotipo 3 puede suponer la aparición de un elevado número de casos secundarios a este serotipo junto con un posible aumento del número de casos de dengue hemorrágico.

Varios autores han planteado que la secuencia de infección dengue 1-dengue 2 se asocia con casos de dengue hemorrágico (25, 26). Considerando la historia del dengue en Nicaragua, donde circulan simultáneamente los cuatro serotipos, se podrían producir varias secuencias de infección.

Los resultados del presente estudio junto con el aislamiento posterior de varias cepas del dengue 3 en 1995, la detección predominante de este serotipo mediante la técnica de reacción en cadena de la polimerasa y la presencia de anticuerpos neutralizantes específicos del dengue 3 en pacientes con infección primaria (Guzmán et al., Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kourí", datos no presentados) sugieren que el 3 es el serotipo que circula predominantemente en ese país. Se deben realizar otros estudios para dilucidar si una o varias secuencias de infección cuyo segundo serotipo sea una cepa del serotipo 3 (asociada con casos de dengue hemorrágico en otras regiones geográficas) está predominando y aumentando el número de casos graves.

El mundo afronta la aparición de nuevas enfermedades infecciosas que exigen soluciones inmediatas. La frecuencia relativa de algunas enfermedades víricas nuevas está aumentando. Entre ellas, el dengue es una de las más importantes en los países tropicales, ya que cada año aparecen millones de casos (27). Al menos en Nicaragua es evidente que la introducción del serotipo 3 del

dengue ha supuesto un aumento del número de casos de dengue y de dengue hemorrágico, lo cual podría representar el preludio sombrío que los años venideros deparan a nuestra Región si no se toman urgentemente las medidas conocidas y recomendadas para controlar el vector.

AGRADECIMIENTO

Los autores agradecen la colaboración que prestaron en este estudio G. Huelva, A. González, J. J. Amador, R. Jiménez, F. Ruiz, S. Cerda y L. Pérez, del Ministerio de Salud de Nicaragua, y J. L. Pelegrino, M. Soler y S. García, del Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kourí" de La Habana, Cuba.

REFERENCIAS

- Programa de Enfermedades Transmisibles, Organización Panamericana de la Salud. El dengue y la fiebre hemorrágica del dengue en las Américas: una visión general del problema. *Bol Epidemiol* 1992;13:9-10.
- Pan American Health Organization. *Dengue in the Caribbean*. 1977. Washington, DC: PAHO; 1979. (Scientific publication 375).
- Kourí G, Guzmán MG, Bravo J. Hemorrhagic dengue in Cuba: history of an epidemic. *Bull Pan Am Health Organ* 1986;20:24-30.
- Programa de Enfermedades Transmisibles, División de Prevención y Control de Enfermedades Transmisibles, Organización Panamericana de la Salud. Dengue en Costa Rica y Panamá. *Bol Epidemiol* 1994;15:9-10.
- Programa de Enfermedades Transmisibles, División de Prevención y Control de Enfermedades Transmisibles, Organización Panamericana de la Salud. Dengue en las Américas. Una actualización. *Bol Epidemiol* 1993;14:1-3.
- Kourí G, Valdez M, Argüello L, Guzmán MG, Valdez L, Soler M, et al. Epidemia de dengue en Nicaragua, 1985. *Rev Inst Med Trop (São Paulo)* 1991;33:365-371.
- República de Nicaragua, Ministerio de Salud. *Informe sobre la situación del dengue y las acciones de control*. Managua: Ministerio de Salud; 1994.
- Kuno G, Gómez I, Gubler D. An ELISA procedure for the diagnosis of dengue infections. *J Virol Methods* 1991; 33:101-113.
- Clarke DH, Casals J. Techniques for hemagglutination and hemagglutination inhibition with arthropod borne viruses. *Am J Trop Med Hyg* 1958;7:561-573.
- Fernández RJ, Vázquez S. Serological diagnosis of dengue by an ELISA inhibition method (EIM). *Mem Inst Oswaldo Cruz (Rio de Janeiro)* 1990; 85:347-351.
- Pan American Health Organization. *Dengue and dengue hemorrhagic fever in the Americas: guidelines for prevention and control*. Washington, DC: PAHO; 1994. (Scientific Publication 548).
- World Health Organization, Technical Advisory Committee on Dengue Haemorrhagic Fever for the South East Asian and Western Pacific Region. *Guide for diagnosis, treatment and control of dengue haemorrhagic fever*. Geneva: WHO: 1980:7.
- Ehrenkranz NJ, Ventura AK, Cuadrado RR, Pond WL, Porter JE. Pandemic dengue in Caribbean countries and the southern United States. Past, present and potential problems. *New Engl J Med* 1971;285:1460-1469.
- Morens DM, Rigau-Pérez JG, López-Correa RH, Moore CG, Ruiz-Tibén EE, Sather GE, et al. Dengue in Puerto Rico, 1977: public health response to characterize and control an epidemic of multiple serotypes. *Am J Trop Med Hyg* 1986;35:197-211.
- Centers for Disease Control and Prevention. Dengue type 3 infection. Nicaragua and Panamá. October, November, 1994. *MMWR* 1995;44:21-24.
- Guzmán MG, Kourí G, Morier L, Soler M, Fernández A. A study of fatal hemorrhagic dengue cases in Cuba, 1981. *Bull Pan Am Health Organ* 1984;18:213-220.
- Guzmán MG, Kourí G, Martínez E, Bravo J, Riverón R, Soler M, et al. Clinical and serologic study of cuban children with dengue hemorrhagic fever, dengue shock syndrome (DHF/DSS). *Bull Pan Am Health Organ* 1987;2:270-279.
- Halstead SB. The XXth century dengue pandemic: need for surveillance and research. *Rapp Trimest Stat Sanit Mond* 1992;45:292-298.
- Bravo J, Guzmán MG, Kourí G. Why dengue haemorrhagic fever in Cuba? I. Individual risk factors for dengue haemorrhagic fever/dengue shock syndrome (DHF/DSS). *Trans Royal Soc Trop Med Hyg* 1987;81:816-820.
- Nisalak A. Dengue virus isolations from Bangkok, Thailand, 1962-88. *Virus Info Exchange Newsletter* 1989;6:117.
- Vitarana T. Dengue hemorrhagic fever. *Ceylon Med J* 1990;35: 83-87.
- Lanciotti RS, Lewis JG, Gubler D, Trent D. Molecular evolution and epidemiology of dengue-3 viruses. *J Gen Virol* 1994;75:65-75.
- Chungue E, Deubel V, Cassar O, Laille M, Martin PM. Molecular epidemiology of dengue 3 viruses

- and genetic relatedness among dengue 3 strains isolated from patients with mild or severe form of dengue fever in French Polynesia. *J Gen Virol* 1993;74:2765-2770.
24. Guzmán MG, Rosario D, Muné M, Álvarez M, Rodríguez R. Relaciones genéticas de los virus de dengue 3 aislados durante la epidemia de FHD de Nicaragua, 1994. *Rev Cub Med Trop*. (En prensa.)
25. Halstead SB. Dengue viruses in infectious diseases. En: Gorbach SL, Bartlett JG, Blacklow NR. *Infectious diseases*. Philadelphia: Sanders; 1992: 1830-1835.
26. Kourí G, Guzmán MG, Bravo J. Why dengue haemorrhagic fever in Cuba? II. An integral analysis. *Trans Royal Soc Trop Med Hyg* 1987;81: 821-823.
27. Murphy FA, Nathanson N. The emergence of new virus diseases: an overview. *Sem Virol* 1994;5: 87-102.

Manuscrito recibido el 5 de noviembre de 1995. Aceptado para publicación en el *Boletín de la Oficina Sanitaria Panamericana*, tras revisión, el 2 de enero de 1996. Aceptado para publicación en el *Bulletin of the Pan American Health Organization*, tras revisión, el 3 de abril de 1996.

ABSTRACT

Dengue in Nicaragua, 1994: reintroduction of serotype 3 in the Americas

The principal aim of this work was to report the reintroduction of dengue virus serotype 3 in the Americas after an absence of 17 years. In addition, it describes the most common symptoms associated with classical dengue and hemorrhagic dengue and presents data on the distribution of the epidemic in the various comprehensive local health care systems of Nicaragua. The study group consisted of 39 patients hospitalized in Managua and León for dengue with hemorrhagic manifestations and hemorrhagic dengue. Of these patients, 34 were classified as probable or confirmed cases of dengue. The most frequent

symptoms were fever, headache, vomiting, and muscle and joint pains. The tourniquet test was positive and thrombocytopenia was confirmed in 56% and 44% of the patients, respectively. Epistaxis (67%) was the most common hemorrhagic sign. Of the 356 serum samples received through the dengue surveillance systems in October 1994, IgM antibodies were detected in 43%. The virus was isolated from 5 of 24 samples tested (serotype 3 from 3 and serotype 1 from 2). The reintroduction of serotype 3 of dengue into the Region was demonstrated, along with its ability to produce epidemics of hemorrhagic dengue. The countries are warned that if they do not quickly take the measures described in the guidelines for the prevention and control of dengue and dengue hemorrhagic fever, new epidemics may occur in the Americas, given the large number of persons susceptible to this serotype and the high density of the mosquito vector in most of the countries of the Region.