

ENFERMEDADES DE LA POBREZA, EL CASO DEL DENGUE

María G. Guzmán, Ángel Álvarez, Omar Fuentes, Gustavo Kouri

Resumen

Entre las llamadas enfermedades emergentes, reemergentes y olvidadas, se destaca el dengue, arbovirosis producida por 4 virus y transmitida principalmente por el mosquito *Aedes aegypti*. En este trabajo se resumen los principales avances a escala mundial en dengue, se presenta la situación epidemiológica cubana, y como el país ha enfrentado exitosamente este reto en los últimos 40 años. Finalmente se resumen las principales investigaciones y resultados obtenidos por investigadores cubanos de impacto nacional e internacional.

Palabras clave: dengue, enfermedades emergentes, enfermedades olvidadas, Cuba

Abstract: dengue occupies an important place among the emergent, re-emergent and neglected tropical diseases. The illness is produced by any of the four dengue viruses and is mainly transmitted by *Aedes aegypti* mosquito. Here, we summarize the main advances in the study of dengue at global level as well as the Cuban epidemiological situation and how this country has successfully faced the dengue challenge in the last 40 years. Finally, the main Cuban investigations and obtained results of national and global impact are showed.

Key words: dengue, emergent diseases, neglected diseases, Cuba

Enfermedades Infecciosas, emergentes, re-emergentes y olvidadas

Después de la II Guerra Mundial, se pensaba que las enfermedades infecciosas (EI) no constituían ya un problema de salud. Paradójicamente, las EI constituyen hoy la 2da causa de muerte a escala global. La globalización impone cambios que facilitan la emergencia y re-emergencia de muchas EI. Según estimados de la Organización Mundial de la Salud (OMS), en 2001, las EI causaron 14.7 millones de muertes (26% de la tasa global de mortalidad). El VIH/sida, la TB y la malaria constituyeron el 5.6% de estas muertes, seguidas por las infecciones respiratorias y las enfermedades diarreicas. Entre todas, constituyeron el 78% de las muertes por EI.

En los años 70 se definieron las llamadas EI emergentes y re-emergentes que incluyen enfermedades identificadas por primera vez cuyo agente etiológico es nuevo, las conocidas pero que se transmiten de forma silente en la naturaleza y reaparecen causando brotes y epidemias, aquellas cuya incidencia va en aumento en asociación con otros factores (deforestación, sobrepoblación, deterioro ambiental, pobreza) y las relacionadas con la resistencia microbiana a los antibióticos y medicamentos. En estos más de 30 años, se destaca la emergencia del VIH/sida, la re-emergencia de la tuberculosis, la extensión de los virus del Nilo Occidental y Chikungunya hacia nuevas áreas geográficas, el SARS y más recientemente la pandemia causada por la influenza AH1N1 pandémica en 2009/10 y la epidemia de cólera en Haití. En el marco de las enfermedades emergentes se han identificado agentes infecciosos asociados a enfermedades crónicas como el cáncer (virus de papiloma humano asociado al cáncer de cérvix, virus de la hepatitis B y C asociados al cáncer de hígado, *Helicobacter pylori* asociado al cáncer de estómago), y la diabetes *mellitus* (enterovirus).

Entre los factores que han conducido a la emergencia de estas enfermedades se destacan las que perturban el mundo microbiano como el crecimiento acelerado de la población, la urbanización no controlada ni planificada, las migraciones del campo a la ciudad, el deterioro de la infraestructura sanitaria y de los programas de control, el deterioro del medio-ambiente con el consecuente cambio de los ecosistemas, el cambio climático, el uso inadecuado de los antibióticos, las guerras y como base fundamental la pobreza e inequidad. El crecimiento del turismo y el comercio internacional asociado a la globalización, han incrementado la rapidez y facilidad con que los patógenos y los vectores se extienden y establecen de un país y/o región a otra. Los cambios económicos, demográficos y ambientales, individualmente o combinados pueden llevar a la emergencia, re-emergencia o desaparición de las enfermedades infecciosas. En general, la extinción de las especies se acelera directa o indirectamente por la actividad humana. La continua degradación de los ecosistemas conduce a un incremento de la inmunosupresión y a una mayor susceptibilidad a la enfermedad. La emergencia de las enfermedades en gran medida es consecuencia de la degradación medioambiental inducida por el hombre e impone un riesgo a la supervivencia y la salud de la biodiversidad.

En este contexto, se reconocen las llamadas enfermedades olvidadas o desatendidas (orphan or neglected como se reconocen en inglés), que afectan casi exclusivamente al mundo pobre, principalmente de las áreas rurales y que

provocan un enorme sufrimiento y discapacidad, aunque su mortalidad en general es baja. De acuerdo a la OMS, las enfermedades desatendidas incluyen al dengue, la rabia, tracoma, úlcera de Buruli, Lepra, enfermedad de Chagas, tripanosomiasis africana, leishmaniasis, cysticercosis, dracunculiasis (enfermedad del gusano de Guinea), echinococcosis, fascioliasis, filariasis linfática, oncocerciasis (ceguera de los ríos), esquistosomiasis, helmintiasis. Las enfermedades olvidadas incluyen entre sus principales características: a) carga elevada por enfermedad, calidad de vida, pérdida de productividad y agravamiento de la pobreza así como un elevado costo por concepto de tratamiento b) afectan principalmente a los más pobres y marginados de áreas rurales y urbanas c) generalmente no se diseminan ampliamente, estando en su mayoría restringidas a áreas específicas en dependencia del clima y la presencia de los vectores y reservorios d) causan estigma y discriminación e) impacto elevado de morbilidad f) son enfermedades olvidadas con relación a la investigación de métodos de diagnóstico, tratamiento y desarrollo de intervenciones accesibles g) pueden ser controladas, prevenidas y posiblemente eliminadas utilizando intervenciones estratégicas como aplicación de tratamiento preventivo, control de vectores, agua segura, higiene y sanidad entre otras. Según la OMS más de 1000 millones de personas padecen de una o varias enfermedades desatendidas, con un estimado de 534 000 muertes anuales.

Entre estas enfermedades, las transmitidas por vectores han sido las más afectadas por los cambios globales ocurridos en las últimas décadas lo que unido a la redirección y disminución de las estrategias de control ha influido en la emergencia y re-emergencia de las mismas.

El dengue

El dengue, enfermedad viral aguda transmitida por mosquitos es considerada hoy en su doble condición de enfermedad emergente y re-emergente y enfermedad olvidada.

El dengue se considera la principal enfermedad viral transmitida por artrópodos en términos de morbilidad y mortalidad. De acuerdo a la OMS, un estimado de 50 millones de infecciones se produce anualmente, con 2 500 millones de personas que viven en áreas de riesgo de contraer la infección. Estimados más recientes publicados por la Iniciativa para la Vacuna de Dengue Pediátrica (PDVI), plantean que 3.61 mil millones de personas (la mitad de la población mundial) están a riesgo de infección con 500 millones de personas infectadas y 2.1 millones de casos severos anualmente. La enfermedad se reporta en el Sudeste asiático, Pacífico Occidental, Las Américas, África y países del Mediterráneo.

La región de las Américas ejemplifica la re-emergencia del dengue. En los años 50 y 60, se desarrolló la campaña de erradicación de *Ae. Aegypti* en esta región que permitió que la mayoría de los países se declararan libres de este mosquito. La no sostenibilidad en las acciones de control del vector, unido a los cambios demográficos y el incremento en los factores de riesgo de transmisión, han conducido a que la región de las Américas sea hoy la de mayor reporte de casos a escala global. Entre los años 2000-2010, los países

reportaron un total de 8 440 253 casos de dengue, de ellos 221 043 de dengue hemorrágico (DH) y 3 058 fallecidos. Actualmente más de 35 países reportan transmisión. Los 4 serotipos del virus circulan en la región y 26 países han reportado co-circulación de más de 2 serotipos . Según la Organización Panamericana de la Salud (OPS), estimados preliminares hasta la semana 51, sitúan al 2010 como el año de mayor reporte de casos con 1 662 296 casos, 48 951 DH y 1193 fallecidos http://new.paho.org/hq/index.php?option=com_content&task=view&id=4497&Itemid=3526&limit=1&limitstart=3

Datos recientes que marcan la re-emergencia del dengue a escala global incluyen el incremento en el número de casos y epidemias, su extensión hacia nuevas áreas y países incluyendo áreas rurales (Bután en 2004, Timor Leste 2005, Nepal 2006, Argentina 2008), el reciente incremento de dengue en África (Cabo Verde, 2009) y en el Mediterráneo Oriental (Pakistán, Arabia Saudita, Sudan, Yemen entre otros) . La transmisión autóctona de dengue en el sur de los EUA y en Francia entre 2009 y 2010 y el incremento en los viajeros procedentes de áreas endémicas que enferman por dengue son hechos que apoyan la emergencia de esta enfermedad.

El dengue es causado por cualquiera de los 4 serotipos del complejo dengue pertenecientes a la familia Flaviviridae, del género flavivirus. En cada serotipo se han identificado genotipos y cepas con potencialidad de producir cuadros graves. Los virus dengue se transmiten al hombre a través de la picada del mosquito *Aedes aegypti* (el principal vector) y de *Aedes albopictus*. Después de un período de incubación extrínseca en el mosquito, estos se hacen infectantes y capaces de infectar al hombre cerrando el ciclo de transmisión urbana (mosquito-hombre-mosquito). Después de la picada por un mosquito infectado, se produce el periodo de incubación intrínseca (5-10 días). Dos o cuatro días antes del comienzo de la fiebre, se produce el período virémico (presencia de virus en sangre). Si durante la etapa virémica el individuo infectado es picado por *Ae. Aegypti*, éste puede infectarse.

Los virus del dengue causan en la mayoría de los individuos una infección subclínica. En otros puede desarrollarse una fiebre indiferenciada, la llamada fiebre del dengue y en un pequeño número de individuos la forma grave de la enfermedad, la fiebre hemorrágica del dengue/síndrome de choque del dengue, también conocida como dengue hemorrágico que puede llevar a la muerte al paciente si no se toman rápida y adecuadamente las medidas para el manejo clínico terapéutico del paciente. El DH se caracteriza básicamente por incremento en la permeabilidad vascular, hemoconcentración y cambios en la homeostasia. Recientemente, la OMS publicó la nueva clasificación clínica: dengue y dengue grave donde la identificación temprana de los llamados signos de alarma se convierten en herramienta principal para evaluar el pronóstico de la severidad y manejo del paciente .

La patogenia del dengue no está bien dilucidada aunque en los últimos años se ha avanzado notablemente en su conocimiento. La infección por un serotipo solo brinda inmunidad homóloga de larga duración pero no inmunidad heteróloga. Frente a una segunda infección por un serotipo diferente, los anticuerpos de reactividad cruzada pueden reconocer al 2do serotipo infectante facilitando la entrada del mismo a las células diana e incrementando el número de células infectadas (fenómeno conocido como amplificación dependiente de anticuerpos, ADE) . Estudios recientes sugieren que otros mecanismos como la

activación de las células T de memoria, la activación del complemento y un posible mecanismo de auto-inmunidad están también involucrados en la patogenia de esta enfermedad.

Actualmente la única forma de controlar el dengue es mediante el control y erradicación de su vector. No obstante, las acciones de control generalmente son difíciles y no sostenibles. La participación de diferentes factores dependientes del ambiente, el hombre, el clima entre otros hace cada día más compleja la situación y su control. La OMS recomienda la estrategia de control integrado .

Casi desde el descubrimiento de los virus del dengue se trabaja en la obtención de una vacuna segura y eficaz. En estos momentos se cuenta con varios candidatos vacunales en estado avanzado de evaluación clínica y preclínica. Una vacuna para dengue debe generar inmunidad protectora de larga duración frente a los 4 serotipos virales y evitar el fenómeno de ADE. Las principales estrategias para la obtención de una vacuna incluyen las vacunas inactivadas, las vacunas vivas atenuadas obtenidas por vía convencional, las vacunas vivas quiméricas, vacunas de ADN y vacunas de subunidad. La vacuna quimérica ChimeriVaxTM de Sanofi Pasteur (vacuna tetravalente basada en la vacuna 17D de Fiebre amarilla donde los genes que codifican para las proteínas prM y E han sido sustituidos por los correspondientes genes de cada serotipo del virus dengue es la más avanzada .

Dengue en Cuba.

- Historia y situación epidemiológica.

Datos en la literatura indican posibles brotes de una enfermedad tipo dengue en Cuba asociado a epidemias ocurridas en el Caribe y sur de EUA en los años 1827-28, 1850-51, 1897-98, 1901-07, 1940-45 . Según W.H. Hoffman, existen informes oficiales de los años 1674, 1733, 1742 y 1782 de una enfermedad tipo dengue reportada en Remedios .

La historia reciente del dengue en Cuba comienza en 1977 cuando se reporta una epidemia por virus dengue 1 (DEN-1) que se extendió por todo en el país y durante la cual se reportaron más de 400 000 casos de FD . Estudios sero-epidemiológicos indican que el 44.46% de la población cubana fue infectada por este virus quedando a riesgo de desarrollo de una segunda infección por cualquiera de los tres serotipos restantes . En 1981, 4 años después, se introduce el virus dengue 2 (DEN-2), con 344 303 reportes de casos, de ellos 10 312 casos severos y muy severos y 158 fallecidos (101 niños) . Esta epidemia, fue extemporánea dada por una parte por la baja circulación de este virus en la región de las Américas y por otra por su comienzo en tres lugares diferentes en el país (occidente, centro y oriente) detectándose casos en una misma semana epidemiológica, situación ésta no acorde a la transmisión de un agente por vía vectorial. La voluntad política, la integración y participación de todos los sectores y de todo el pueblo, la amplia divulgación a la población de los peligros de la enfermedad entre otros factores permitieron que en 4 meses esta epidemia, la primera de dengue hemorrágico en las Américas fuera eliminada.

Después de 15 años sin transmisión, en enero de 1997 se detecta tempranamente un brote por virus DEN-2 en el municipio de Santiago de Cuba el cual fue eliminado en pocos meses. Durante el mismo se reportaron 3 012 casos de dengue, 205 casos de DH, de ellos 12 fallecidos, todos adultos . Las acciones desarrolladas permitieron controlar y eliminar la epidemia y evitaron su extensión a otras provincias del país.

Cuatro años después, en junio de 2001, se reporta en la capital una epidemia causada por virus dengue 3 (DEN-3) con 12 889 casos, de ellos 78 de DH y 3 fallecidos (todos adultos). En febrero de 2002 se declaraba la eliminación de la epidemia con un total de 14 443 casos, 81 de DH y 3 fallecidos provenientes de 6 provincias del país (incluida la capital). Esta epidemia fue precedida por un pequeño brote en dos áreas de salud de la capital en septiembre de 2000 con 138 casos de FD causados por los virus DEN-3 y 4. Las acciones establecidas permitieron eliminar la transmisión en poco más de tres meses.

Con posterioridad a 2001, se han producido pequeños brotes a partir de casos importados. En 2006 se produjo una epidemia con enfermos de dengue y DH y algunos fallecidos. Esta epidemia ha sido seguida de algunos pequeños brotes a partir de casos importados los que han sido controlados.

- *Prioridad, enfrentamiento del problema y riesgos*

La situación epidemiológica de dengue a escala global y particularmente en la región de las Américas entraña grandes riesgos particularmente para los países pobres donde las condiciones económicas, sociales, medioambientales y climáticas favorecen los sitios de cría del vector, con elevados niveles de densidad del mismo y la transmisión viral de producirse la entrada de alguno de los serotipos del dengue. Cuba no esta exenta de este riesgo por lo que el país trabaja desde hace mas de 30 años en el perfeccionamiento de su sistema de vigilancia y control que permita identificar tempranamente la transmisión y eliminar la misma.

En este periodo, el programa cubano de dengue se ha perfeccionado aunque sus principios básicos se mantienen y se basan en los trazados por la OMS. La voluntad política, apoyo financiero, inter-sectorialidad, participación de la comunidad y la aplicación de la legislación sanitaria constituyen los cinco pilares del programa. Actualmente el país trabaja en el perfeccionamiento de su sistema de vigilancia integrado que incluye la vigilancia activa clínico epidemiológica con apoyo de laboratorio y la vigilancia entomológica y medioambiental. En Cuba se trabaja la vigilancia ambiental como primer paso en la prevención del dengue. El éxito está en lograr la integración de los diferentes componentes lo que debe acompañarse de una activa participación de la comunidad (Fig. 1).



Fig 1. Esquema de integración de los componentes ambiente, entomología y clínico-epidemiológico y de laboratorio, unido a la participación social.

Fig. 1. Esquema de integración de los componentes de ambiente, entomología y clínico-epidemiológico y de laboratorio, unido a la Participación Social.

(Publicado en: *Revista Cubana de Medicina Tropical* 2007; 59(3))

La vigilancia integrada como método para caracterizar la situación en cada lugar desde el punto de vista social, ambiental, vectorial, epidemiológica, clínica y virológica debe permitir: 1) identificar y eliminar los factores ambientales que favorecen la presencia del vector, para evitar los criaderos, disminuir los índices de infestación en primer lugar y consecuentemente la posibilidad de transmisión 2) detectar niveles elevados de *Aedes* para trabajar en su disminución e identificar los lugares en riesgo de transmisión 3) detectar en sus primeros momentos la presencia de transmisión que permita el alerta temprano a todo el sistema de salud para la implementación de acciones de control y eliminación de la misma 4) identificación de casos de dengue incluyendo casos graves para su mejor manejo clínico. Todo este trabajo, en el marco de la educación de la comunidad para lograr de ella su máxima colaboración en el enfrentamiento del dengue y aun mas en su prevención siempre con un enfoque intersectorial tratando de lograr la máxima coordinación y enfrentamiento de conjunto de todos los sectores que intervienen en la prevención y control del dengue bajo el liderazgo técnico del ministerio de salud.

Particularmente la vigilancia de laboratorio se basa en el estudio serológico de los casos clínicamente sospechosos de dengue o que presentan un cuadro de fiebre aguda de etiología no precisada a los que se les determina la presencia de anticuerpos IgM a dengue (sugestivos de una infección reciente) mediante el sistema cubano UMELISA dengue IgM. Todo caso positivo de IgM es reportado a través del sistema de vigilancia para su mejor estudio y control. Paralelamente, considerando que Cuba no es un país endémico, las muestras positivas son enviadas al Laboratorio Nacional de Referencia (LNR) de IPK para su confirmación. Para la vigilancia serológica el país ha desarrollado una red de laboratorios a nivel provincial para la pesquisa mediante UMELISA dengue IgM liderado por el LNR el cual cuenta con la tecnología mas avanzada para el diagnóstico de dengue. Cuando se confirma la presencia de transmisión, se establece la vigilancia virológica y molecular para el

seguimiento y estudio del agente causal identificándose tanto el serotipo como el genotipo viral.

Las características de la especie y su comportamiento hacen a *Aedes aegypti* un vector distinto a otros culícidos por su alto grado de antropofilia, el uso del ecosistema urbano en todas sus potencialidades con una alta plasticidad ecológica que le permite invadir y colonizar diferentes hábitats dentro y fuera de las viviendas. El desarrollo de un sistema de vigilancia entomológico para esta especie surge con el Programa Nacional de Erradicación de *Aedes aegypti* en 1981 a raíz de la epidemia de DH, donde se instaló un sistema de inspección al 100% de locales y viviendas para detectar criaderos de larvas y pupas, colectas de adultos en reposo y un sistema de vigilancia a partir de dispositivos recomendados por la OPS para detección de puestas de huevos (ovitrampas) las cuales en muy corto tiempo se desecharon y se comenzaron a utilizar las larvitrapas de diseño cubano las que se han mantenido hasta hoy en día demostrando su efectividad y utilidad como parte del sistema de vigilancia para esta especie y para *Aedes albopictus*.

El Programa Nacional de Erradicación de *Aedes aegypti* ha ido introduciendo otros mecanismos de vigilancia como el monitoreo de la resistencia y o susceptibilidad de las poblaciones de mosquitos a los insecticidas en uso, el análisis de la edad fisiológica de las poblaciones de hembras de mosquitos para poder evaluar la capacidad vectorial y poder supervisar las aplicaciones adulticidas, por último se han introducido las técnicas bioquímicas y de biología molecular para conocer los mecanismos de la resistencia desarrollados por los culícidos, estas técnicas se han desarrollado en el Departamento de Control de Vectores del Instituto de Medicina Tropical y han sido extendidas a algunos laboratorios provinciales de entomología.

El control de *Aedes aegypti* debe realizarse en los estadios inmaduros donde es más fácil su localización y pueden ser utilizados diferentes métodos que van desde el uso de larvicidas químicos, hasta larvicidas biológicos, menos agresivos al medio, o simplemente medidas de orden físico llamadas en general, ordenamiento del medio y donde la contribución de la población es imprescindible. El uso de adulticidas sólo se justifica ante una epidemia donde para detener la circulación viral es necesario disminuir las poblaciones de adultos que tienen las condiciones para transmitir.

El control del vector debe ser planificado, organizado y técnicamente correcto, de no ser así además del gasto económico, ecológico y social, se desencadenan mecanismos de resistencia en los vectores, provocando cambios en las aplicaciones con nuevos insecticidas o formulaciones. Estos aspectos afectan mundialmente los programas y campañas anti-vectoriales. Cuba realiza diferentes investigaciones para conocer el grado de resistencia vectorial.

La aparición de un caso de dengue genera acciones encaminadas a evitar la transmisión local de la enfermedad, o evitar la diseminación a otras provincias, es por ello que se crean grupos de trabajo en todas las áreas de salud involucradas con los casos, para posibilitar la planificación y control de las acciones así como la utilización racional y óptima de los recursos materiales y humanos. Se estratifican las manzanas y otras zonas de riesgo entomológico para dirigir hacia ellas las acciones de pesquisa activa de casos febriles

recientes o retrospectivos y los estudios de sero-vigilancia. Se realizan acciones integrales de saneamiento medio-ambiental hasta certificar las manzanas como libres de criaderos de *Aedes aegypti*. Todo acompañado de un proceso de evaluación de la calidad de las acciones. El cese de una epidemia está en correspondencia con los riesgos que perduren en la zona afectada, generalmente se espera un mes al tener en cuenta el período intrínseco y extrínseco en el ciclo del vector.

- *Resultados de las principales investigaciones desarrolladas en el país*

Dada la importancia de esta entidad para Cuba y el mundo, en estos más de 30 años, científicos cubanos de diferentes instituciones han desarrollado investigaciones dirigidas principalmente a la caracterización de las epidemias ocurridas en nuestro país, identificación de factores de riesgo de DH, estudios de epidemiología molecular, caracterización clínica de la enfermedad, profundización en la patogenia del dengue y DH, desarrollo de métodos diagnósticos y candidatos vacunales, estudios epidemiológicos y sociales, estudios económicos y entomológicos entre otros.

Las epidemias ocurridas en el periodo 1981-2001 han sido ampliamente caracterizadas desde el punto vista clínico, epidemiológico y virológico y los hallazgos obtenidos están disponibles en la literatura. De destacar que durante las epidemias de 1981, 1997 y 2001, en las que se reportaron casos de DH se observaron tres hechos novedosos acompañando al DH en nuestro país: a) La epidemia de 1981, representó un hecho nuevo en la historia del dengue en la región de las Américas y del mundo ya se demostró por primera vez la forma severa de la enfermedad en un área geográfica diferente a las endémicas en aquel momento (sudeste Asiático y el Pacífico Occidental) y donde a su vez se demostró por primera vez el DH en forma epidémica en el adulto b) La epidemia de 1997, demuestra por primera vez la presencia de casos de FHD/SCD en adultos que sufren su segunda infección por dengue después de casi 20 años de la infección primaria lo que añadió una nueva dimensión al problema ya que hasta ese momento se consideraba que el riesgo de desarrollo de DH se enmarcaba en los primeros 5-6 años después de la infección primaria por dengue c) La epidemia del 2001-2002 también representa otro hecho novedoso: por primera vez se observa la transmisión de DEN-3 en nuestro país y se demuestra también que es posible que se produzcan casos de FHD/SCD secundariamente infectados por el virus DEN-3 después de 20 a 24 años de la infección primaria (DEN-1 o DEN-2). Aún más, se demuestra la presencia por primera vez de casos de FHD/SCD en pacientes que sufren una infección terciaria por dengue.

La situación epidemiológica de dengue en Cuba en este período permitió identificar varios factores asociados al desarrollo de la forma severa de la enfermedad:

Factores asociados al individuo: a) En las tres epidemias se demuestra sin lugar a dudas el papel fundamental de la infección secundaria (IS) en el desarrollo de la forma severa de la enfermedad, se confirma la asociación de la edad infantil y la mayor severidad de la infección en el transcurso de una IS, el mayor intervalo entre las infecciones (primaria y secundaria) y secuencias de infección virales asociadas a un mayor riesgo de DH. Además, estudios dirigidos a la profundización del papel de la inmunidad celular en la patogenia

del dengue, en el contexto epidemiológico del dengue en Cuba, confirman que los mediadores de esta respuesta están involucrados en la fisiopatología del cuadro severo de la enfermedad por dengue. Una profundización de estos estudios a través de un modelo *ex vivo* que semeja las diferentes secuencias de infección mostró que un patrón pro-inflamatorio (IFN- γ , TNF- α) durante la infección heteróloga podría estar asociado a la severidad de la enfermedad, mientras que un patrón regulador asociado a la infección homóloga (TGF- β , IL-10) pudiera estar asociado a protección. También se demostró que la inmunidad precedente a dengue tiene una fuerte influencia en la respuesta inmune temprana tras una re-infección por este virus. Las observaciones clínicas, epidemiológicas e inmunológicas realizadas sugieren que una vez que un individuo es infectado por el virus DEN-1 es susceptible de desarrollar DH por al menos 20 años. Las mismas tienen implicaciones serias con relación al control (es crucial evitar el desarrollo de grandes masas de individuos susceptibles a desarrollar DH) y al desarrollo de vacunas ya que estas deben ser capaces de brindar una inmunidad protectora de larga duración a los cuatro serotipos virales para evitar la posible inmuno-sensibilización inducida por la propia vacuna b) Durante estas epidemias se identificó la raza blanca como un factor de riesgo de DH. Estudios antropométricos e inmunogenéticos han confirmado esta observación inicial demostrando el mayor riesgo de DH en europoides, la significativa mayor y más cross-reactiva respuesta de memoria de células T CD4+ con elevada linfoproliferación y producción de IFN γ en individuos blancos comparados con los negros c) En estas epidemias se identificó al asma bronquial, la anemia de células falciformes y la diabetes mellitus así como la hipertensión arterial y la úlcera gastro-duodenal como factores de riesgo de la forma severa de la enfermedad d) Los estudios genéticos en el hospedero con el objetivo de identificar los genes asociados a protección o patogenia han demostrado que los genes del complejo de histocompatibilidad (HLA) clase I loci están significativamente asociados a la susceptibilidad al DH mientras que el HLA-DRB1 se asoció a protección. A su vez, estudios dirigidos a caracterizar la respuesta de citoquinas durante la infección por dengue demostraron la predisposición genética de producir una elevada producción de TNF α y una baja producción de IL-10 se asoció a la mayor susceptibilidad de DH durante la infección secundaria por DEN-2 mientras que los individuos altamente productores de TGF β 1 parecen estar protegidos. Finalmente, estudios dirigidos a caracterizar el polimorfismo de genes Fc γ R identificaron al genotipo HH131 significativamente asociado a la enfermedad por dengue y que los síntomas clínicos persistentes durante la fase convaleciente tardía de la enfermedad están relacionados con el polimorfismo del gen Fc γ R1a y con alteraciones en algunos parámetros inmunológicos, lo cual sugiere una base auto-inmune para estas manifestaciones.

Factores asociados al agente: El estudio genómico de las cepas cubanas causantes de las epidemias de 1977, 1981, 1997 y 2001-2002 ha permitido su clasificación en genotipos. Estas investigaciones han demostrado que: a) los agentes causales de las epidemias de DEN-2 de 1981 y 1997 y DEN-3 de 2001-2002 pertenecen a genotipos de origen asiático asociados al desarrollo de DH b) Las cepas de DEN-2 aisladas en los años 1981 y 1997 presentan cambios aminoacídicos en los genes de envoltura y membrana que son considerados actualmente como marcadores de virulencia c) estudios de

aislamientos de virus DEN-2 de diferentes momentos de la epidemia de 1997 mostraron un patrón de evolución viral, encontrándose cambios nucleotídicos y amino-acidicos al comparar aislamientos del inicio y final de la epidemia principalmente en las proteínas no estructurales. Dichos cambios pudieran estar asociados al incremento de severidad observado en el transcurso de la epidemia. Tomados en su conjunto, estos resultados sugieren el papel de la virulencia de la cepa viral como un factor de importancia para el desarrollo de epidemias de DH.

Algunos factores epidemiológicos asociados al desarrollo de epidemias de DH en Cuba: Los estudios sero-epidemiológicos retrospectivos realizados en diferentes municipios del país así como las investigaciones clínico/serológicas realizadas durante y con posterioridad a las epidemias han permitido conocer que para que se produzca una epidemia de DH deben coincidir varios factores entre los que se destacan la elevada densidad del vector, que facilite consecuentemente una elevada circulación viral, la presencia de un elevado número de individuos susceptibles de desarrollar una IS, una secuencia de infección favorable al desarrollo de DH así como la circulación de una cepa viral con potencialidad para el desarrollo de la forma severa de la enfermedad. De la mayor o menor coincidencia de estos factores y probablemente otros no determinados todavía dependerá la severidad de la epidemia. Si se analizan en su conjunto las epidemias de 1981, 1997 y 2001, se observa que coincidieron en varios factores: a) presencia de un elevado número de individuos en riesgo de desarrollar una IS y el papel de ésta como factor de riesgo de DH b) Las secuencias de infección DEN-1/DEN-2 y DEN-1/DEN-3, reportadas con anterioridad como asociadas al desarrollo de la forma severa de la enfermedad c) Las cepas aisladas en las tres epidemias se han asociado al desarrollo de DH d) El intervalo entre las infecciones fluctuó desde 4 hasta 25 años con el mayor riesgo a mayor intervalo entre las infecciones. La interrelación de estos factores en una misma población unida posiblemente a una predisposición genética para el desarrollo de la forma severa de la enfermedad y en condiciones donde la densidad vectorial y otros factores sociales y ecológicos favorecieron la transmisión viral tuvieron como consecuencia las epidemias observadas.

Finalmente, una observación realizada en las epidemias de 1981 y 1997 dio lugar a una nueva hipótesis. En las dos, se observó un incremento en la severidad de las mismas a medida que avanzaban en el tiempo con incremento significativo de los índices de mortalidad por dengue, proporción de casos de FHD/SCD y de fallecidos. Esta observación se ratificó en la epidemia de 2001-02. Una posible explicación a este fenómeno pudiera estar relacionada a la aparición de mutantes de escape de la neutralización: cuando los virus dengue se transmiten en una población en la cual está presente un elevado número de individuos inmunes en nuestro caso al virus DEN-1, el paso del virus a través de estos individuos pudiera permitir la selección de algunos virus que escapan de la actividad neutralizante de los anticuerpos heterólogos. Esta nueva progenie viral, cuando es inoculada en un nuevo individuo inmune a DEN-1 pudiera interactuar mas favorablemente con los anticuerpos amplificadores de la infección viral y consecuentemente producir la forma grave de la enfermedad.

Todas estas observaciones en su conjunto han dado lugar a una hipótesis (fig. 2) que integra los factores humanos, virales, epidemiológicos y entomológicos para explicar las epidemias de dengue hemorrágico la cual fue publicada en 1987 y validada en 1998.

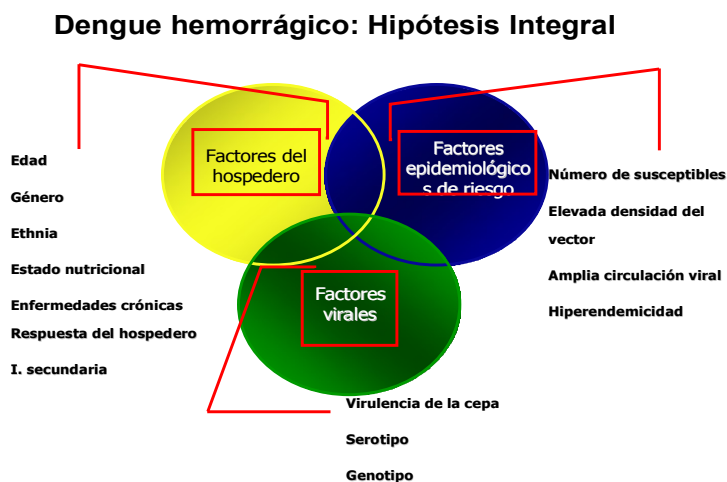


Fig. 2. Hipótesis integral para explicar las epidemias de dengue hemorrágico. *Kouri, et al., Bull WHO 1989*
Guzman and Kouri, Trans Royal Soc Trop Med 2008

Aspecto importante en las investigaciones clínicas desarrolladas en Cuba, además de la caracterización de la enfermedad en niños y adultos fue la identificación temprana de los signos de alarma clínicos de severidad, identificados durante la epidemia de 1981 y validados en las siguientes epidemias. La nueva clasificación clínica de dengue reportada en 2009 por la OMS en gran medida se basa en los estudios iniciales reportados en Cuba. La identificación de secuelas clínicas hasta dos años después de la infección aguda y su posible asociación con un mecanismo de autoinmunidad y polimorfismo genético del receptor FcγRIIIa ha sido recientemente publicada por autores cubanos.

Entre otras investigaciones realizadas se destacan las dirigidas a desarrollar métodos de diagnóstico como apoyo a la vigilancia y estudios de patogenia y vacuna. Métodos serológicos, virológicos y moleculares así como la caracterización de la respuesta inmune humoral en individuos con infección primaria o secundaria y en diferentes muestras clínicas han sido publicados.

Como parte de las investigaciones para lograr una vacuna para dengue científicos cubanos han obtenido dos candidatos vacunales por vía recombinante. El primero se basa en la expresión en *E. coli* del dominio III de la proteína de la envoltura del virus dengue fusionado a la proteína p64K de *N. meningitidis*. La evaluación de este candidato para los virus DEN-1 y 2 en monos indujo protección total o parcial frente al reto con el virus nativo brindando una respuesta inmune altamente específica. Más recientemente, un segundo candidato basado en la formación de partículas similares a virus que comprende una proteína quimérica de dominio III y capsido del virus DEN-2 ha brindado resultados altamente satisfactorios en ratones inmunizados induciendo una fuerte respuesta inmune celular. Estos estudios han sido precedidos por investigaciones dirigidas a la obtención de una vacuna por vía

atenuada, la obtención de un candidato vacunal basado en la expresión de la proteína de la envoltura del virus DEN 4 en levadura *P. pastoris* y la identificación de zonas de interés inmunológico en la proteína prM/M. Todos en su conjunto sitúan a nuestro país entre los grupos más avanzados en la búsqueda de un candidato vacunal para esta enfermedad.

Otra línea de investigación incluye las investigaciones económicas. El costo del brote de dengue en la provincia Santiago de Cuba de 1997 ascendió a 10 251 539.80 USD por concepto de hospitalización, lucha anti-vectorial, vigilancia serológica y seguridad social correspondiendo el mayor porcentaje (76%) a la lucha antivectorial. El costo aproximado por enfermo durante la epidemia de 1981 fue de 299.00 USD para un total de 103.00 millones de USD en 4 meses. Además se han realizado un conjunto de investigaciones que abordan aspectos del costo y el costo-efectividad de estrategias comunitarias para el control de *Aedes aegypti* y la prevención del Dengue desde una perspectiva social. Un ejemplo de ello son los estudios desarrollados en Santiago de Cuba, para evaluar la eficiencia a corto y mediano plazos de una estrategia comunitaria de gestión ambiental para el control de *Aedes aegypti* en el control y la prevención del Dengue, insertada en el programa de control del vector. En los mismos se constató, que la participación comunitaria para la gestión ambiental es un 12,6% y un 66,3% más eficiente, a corto y mediano plazos respectivamente, que el programa de control de *Aedes aegypti* sólo. Estudios realizados en la provincia de Guantánamo para establecer la carga económica para la comunidad y los otros actores involucrados activamente en la prevención y el control del Dengue y su cambio en período epidémico, permitió conocer que los costos de la prevención del Dengue y su vector se multiplican globalmente como mínimo por un factor de dos cuando aparece un brote. El incremento es menor para el programa de control de *Aedes aegypti* (1,1 vez) pero mayor para la comunidad y la atención primaria de salud (2,9 y 4,7 veces respectivamente).

Una línea de investigación de máxima importancia desarrollada por investigadores cubanos es la dirigida a los aspectos sociales en el dengue. Involucrar a la comunidad implica ir más allá del nivel individual y alcanzar una visión más *macro*, que involucre a diferentes niveles y actores sociales y favorezca la participación social y la organización comunitaria. En este sentido, las personas en la comunidad organizada deben ser sujetos y no objetos de la investigación. Esto implica establecer asociaciones permanentes de actores clave del ecosistema (investigadores, gobiernos locales, instituciones públicas y privadas, organizaciones comunitarias, empresarias, sindicales, etc.) para definir las prioridades de la investigación, recolectar datos, interpretar resultados, planificar y ejecutar acciones, controlar productos y proporcionar una retroalimentación de los resultados.

En Cuba la participación de la comunidad en acciones de control de vectores data desde la época del sabio cubano Carlos J. Finlay, quién sostuvo en un trabajo de 1898 *“...para liberar a la isla de Cuba de las dos plagas más terribles que azotan su suelo, habría, pues, que declarar guerra sin tregua al mosquito y rodear cada enfermo de fiebre amarilla o de malaria de todas las precauciones imaginables para que esos insectos no puedan contaminarse en las personas ni en los productos infecciosos de los enfermos”*. Entre los primeros aspectos abordados por el trabajo comunitario en salud en la década del 60 se encuentran: la higiene ambiental, donde poseía un peso importante lo

relacionado con los desechos sólidos, la recogida de materiales reciclables, el saneamiento básico y el agua . Este trabajo se fortaleció con la capacitación de los promotores que aportaba la comunidad, es decir, los activistas de salud de organizaciones sociales. Estas experiencias se adelantaron en el tiempo a lo promulgado en las postrimerías de la década del 70 en la Declaración de Alma Atá (1978), donde se produjo un cambio significativo en el pensamiento y la práctica de la Salud Pública que privilegiaba el desarrollo y fortalecimiento de la atención primaria, al reconocer y recomendar la participación comunitaria en el desarrollo de la salud.

Entre los objetivos fundamentales se propone incrementar los conocimientos del personal de atención primaria de salud con énfasis en médicos y enfermeras de familia sobre la metodología de participación social y comunitaria.

La experiencia cubana en el control de *Aedes aegypti*, ha transitado por varios caminos teniendo en cuenta que la búsqueda de alternativas efectivas para el control de este vector ha sido una de las principales prioridades del Ministerio de Salud Pública cubano encaminándose estas estrategias en diferentes vertientes:

- **Basadas en el trabajo con las escuelas:** El programa con estudiantes de Secundaria Básica, implementado en Cuba bajo las siglas de *BELCA* 's, (Brigadas Estudiantiles de Lucha Contra el *Aedes aegypti*) ha resultado de gran impacto como una forma de involucrar las nuevas generaciones y lograr un control sostenible por el papel que desempeñan hoy en las comunidades y la futura responsabilidad en el hogar.
- **Basadas en el trabajo de la comunidad:** Experiencias internacionales señalan que la sostenibilidad de las acciones en la lucha contra *Aedes aegypti*, sólo se hace posible a través de una acción conciente, sistemática, promotora y preventiva de las personas y los grupos, lo cual, en el contexto cubano se ha dado en llamar AUTOFOCAL y que se refiere a: "Conjunto de acciones encaminadas a detectar y eliminar posibles criaderos de mosquitos. Tiene como eje central la auto inspección que deben realizar las familias y colectivos laborales en sus viviendas y centros, con periodicidad semanal".
- **Basadas en el trabajo de la comunidad integrada al sector salud:** Otra investigación que tuvo como meta movilizar la comunidad para todas las fases del control de *Aedes aegypti*, El plan de intervención fue basado en los resultados de la investigación formativa y se elaboró a través de un proceso de participación y discusión entre los investigadores externos y locales así como el personal de salud. El trabajo se basó en una nueva estructura organizacional apoyada en *Los Grupos de Trabajo Comunitario*, compuestos por líderes formales e informales, trabajadores del programa de control de vectores de salud pública, médicos y enfermeras de la familia.
- **Basadas en el Enfoque de Ecosalud:** Incluye la vigilancia del ambiente como premisa para una prevención oportuna, es por ello que se propuso desarrollar un Sistema de Vigilancia Integrado para la prevención del Dengue (SVID) donde se integra la vigilancia ambiental, entomológica y clínico-epidemiológica, a ello se le incorpora la Participación Social como un factor común a cada uno de estos componentes.

- **Entre** las investigaciones entomológicas con aportes significativos se destacan los estudios de los mecanismos de resistencia del mosquito a los principales insecticidas en uso dentro del país, lo que ha propiciado el diseño de estrategias más consecuentes con la economía y la conservación del medio ambiente.

Además se han estudiado los sitios de cría de *Aedes aegypti* en las condiciones cubanas y se han propuesto diferentes diseños para organizar estos sitios a fin de regular las acciones de control.

Indiscutiblemente que los aportes de las investigaciones en participación de la comunidad con relación al control de *Aedes aegypti* realizado por investigadores cubanos son reconocidos en la región de las Américas.

Consideraciones

La situación epidemiológica del dengue a escala mundial y particularmente en la región de las Américas, unido a la situación medio-ambiental y el cambio climático sugieren que en los próximos años se observará un incremento en el peso de la enfermedad con incremento en la gravedad del cuadro clínico, en el desarrollo de cuadros atípicos por dengue, aparición de cepas más virulentas por su asociación al desarrollo de cuadros severos así como por su potencial mayor capacidad de transmisión. Esta situación, unida al incremento de otras arbovirosis como la fiebre del Nilo Occidental y fiebre Chikungunya pueden agravar el cuadro epidemiológico.

Nuestro país, por su situación geográfica y amplio intercambio de personal no está ajeno a estos peligros. Frente a esta situación mundial y regional, se requiere que el país trabaje en el fortalecimiento continuo de su sistema de vigilancia y control pero aun mas debe trabajar sostenidamente en la eliminación de los factores de riesgo medio-ambientales que favorecen la cría de los vectores involucrados permitiendo evitar o disminuir en gran medida el peligro de introducción y transmisión. En este contexto, se necesita que se mantengan e incrementen las investigaciones dirigidas a identificar los riesgos de transmisión medio-ambientales, entomológicos y climáticos, las investigaciones sociales dirigidas a involucrar sostenidamente a la comunidad y todos los sectores en la eliminación de los riesgos de transmisión, las económicas dirigidas a demostrar el costo-beneficio de las acciones de control y sobretodo las dirigidas a la higienización y saneamiento ambiental tomando como premisa la estratificación del riesgo.

Las investigaciones dirigidas a fortalecer el diagnóstico y la vigilancia de laboratorio así como el desarrollo de un candidato vacunal cubano son estratégicas.

Finalmente las investigaciones dirigidas a identificar los factores de riesgo individuales (genéticos, inmunológicos y virales) de desarrollo de DH tomando como base la situación epidemiológica cubana son fundamentales y permitirían predecir el peligro de severidad así como demostrar nuevo conocimiento de utilidad no sólo para nuestro país sino para el mundo.

En el contexto epidemiológico mundial, Cuba es hoy el único país que ha podido mantenerse libre de dengue, hecho éste reconocido por todos. Se requiere continuar trabajando intensamente en este sentido aplicando los

resultados de las investigaciones realizadas. Se requiere además de una amplia divulgación de los resultados científicos obtenidos así como del análisis profundo de la situación epidemiológica actual.

Agradecimientos:

Los autores agradecen a las Dras. Mayling Alvarez, Alyenis Izquierdo, Rosmari Rodríguez-Roche, Delfina Rosario y Beatriz Sierra por sus útiles sugerencias y comentarios.

Bibliografía

- [1] WHO: **Global defence against the infectious disease threat**, vol. WHO/CDS/2003/IS. Geneva: World Health Organization; 2003.
- [2] WHO: Working to overcome the global impact of neglected tropical diseases. First WHO report on neglected tropical diseases. Geneva; 2010.
- [3] WHO: Dengue. Guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control. New edition Geneva, World Health Organization 2009.
- [4] Guzman MG, Halstead, S.B., Artsob, H., Buchy, P., Farrar, J., Gubler, D.J., Hunsperger, E., Kroeger, A., Margolis, H.S., Martinez, E., Nathan, M.B., Pelegrino, J.L., Simmons, C., Yoksan, S., Peeling, R.W.: Dengue: a continuing global threat. *Nature Rev Microbiol* 2010:S7-S16.
- [5] San Martin JL, Brathwaite O, Zambrano B, Solorzano JO, Bouckenoghe A, Dayan GH, Guzman MG: The epidemiology of dengue in the Americas over the last three decades: a worrisome reality. *Am J Trop Med Hyg* 2010, 82(1):128-135.
- [6] WHO: Report of the Scientific Working Group meeting on Dengue. In. Geneva, Switzerland: WHO; 2006: 74-85.
- [7] Halstead SB: Antibodies determine virulence in dengue. *Ann N Y Acad Sci* 2009, 1171 Suppl 1:E48-56.
- [8] Rothman AL: Cellular immunology of sequential dengue virus infection and its role in disease pathogenesis. *Curr Top Microbiol Immunol* 2010, 338:83-98.
- [9] King NJ, Getts DR, Getts MT, Rana S, Shrestha B, Kesson AM: Immunopathology of flavivirus infections. *Immunol Cell Biol* 2007, 85(1):33-42.
- [10] Hatch S, Mathew A, Rothman A: Dengue vaccine: Opportunities and challenges. *IDrugs* 2008, 11(1):42-45.
- [11] Guzman MG: Dengue vaccines: new developments. *Drugs of the Future* 2011, 36(1):45-62.
- [12] Cantelar de Francisco N, Fernandez A, Albert Molina L, Perez Balbis E: [Survey of dengue in Cuba. 1978-1979]. *Rev Cubana Med Trop* 1981, 33(1):72-78.
- [13] Ehrenkranz NJ, Ventura, A.K., Cuadrado, R.R., Pond, W.L., Porter, J.E.: Pandemic dengue in Caribbean countries and the southern United States -past, present and potential problems. *New Eng J Med* 1971, 285:1460-1469.
- [14] Mas P: Dengue fever in Cuba in 1977. *PAHO* 1978, 375:40-43.
- [15] Kouri GP, Guzman MG, Bravo JR, Triana C: Dengue haemorrhagic fever/dengue shock syndrome: lessons from the Cuban epidemic, 1981. *Bull World Health Organ* 1989, 67(4):375-380.

- [16] Kouri G, Guzman MG, Valdes L, Carbonel I, del Rosario D, Vazquez S, Laferte J, Delgado J, Cabrera MV: Reemergence of dengue in Cuba: a 1997 epidemic in Santiago de Cuba. *Emerg Infect Dis* 1998, 4(1):89-92.
- [17] Pelaez O, Guzmán MG, Kourí G, Pérez R, Martín JLS, Vázquez S, Rosario D, Mora R, Quintana I, Bisset J et al: Dengue 3 epidemic in Havana, 2001. *Emerg Infect Dis* 2004, 10(4):219-222.
- [18] OPS: Brote de dengue en Cuba, 2006. *EEER noticias: enfermedades infecciosas emergentes y reemergentes, Región de las Américas* 2006, 3(1):24 octubre 2006.
- [19] Álvarez AMea: Sistema Integrado de Vigilancia para la prevención del dengue. Municipio Cotorro, la Habana. *Cuba Rev Cub Med Trop* 2007, 59(3).
- [20] Guzman MG, Kouri G: Dengue haemorrhagic fever integral hypothesis: confirming observations, 1987-2007. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2008, 102(6):522-523.
- [21] Bravo JR, Guzman MG, Kouri GP: Why dengue haemorrhagic fever in Cuba? 1. Individual risk factors for dengue haemorrhagic fever/dengue shock syndrome (DHF/DSS). *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1987, 81(5):816-820.
- [22] Alvarez M, Rodriguez-Roche R, Bernardo L, Vazquez S, Morier L, Gonzalez D, Castro O, Kouri G, Halstead SB, Guzman MG: Dengue hemorrhagic Fever caused by sequential dengue 1-3 virus infections over a long time interval: Havana epidemic, 2001-2002. *Am J Trop Med Hyg* 2006, 75(6):1113-1117.
- [23] Guzman MG, Kouri G, Bravo J, Valdes L, Vazquez S, Halstead SB: Effect of age on outcome of secondary dengue 2 infections. *Int J Infect Dis* 2002, 6(2):118-124.
- [24] Guzman MG, Kouri G, Valdes L, Bravo J, Alvarez M, Vazques S, Delgado I, Halstead SB: Epidemiologic studies on Dengue in Santiago de Cuba, 1997. *Am J Epidemiol* 2000, 152(9):793-799.
- [25] Guzman MG, Kouri G, Valdes L, Bravo J, Vazquez S, Halstead SB: Enhanced severity of secondary dengue-2 infections: death rates in 1981 and 1997 Cuban outbreaks. *Rev Panam Salud Publica* 2002, 11(4):223-227.
- [26] Sierra B, Perez AB, Vogt K, Garcia G, Schmolke K, Aguirre E, Alvarez M, Kern F, Kourí G, Volk HD et al: Secondary heterologous dengue infection risk: Disequilibrium between immune regulation and inflammation? . *Cell Immunol* 2010, 262(2):134-140.
- [27] Sierra B, Perez AB, Vogt K, Garcia G, Schmolke K, Aguirre E, Alvarez M, Volk HD, Guzman MG: MCP-1 and MIP-1 α expression in a model resembling early immune response to dengue. *Cytokine & Growth Factor Reviews* 2010, 52(3):175-183.
- [28] Sierra B, Garcia G, Perez AB, Morier L, Rodriguez R, Alvarez M, Guzman MG: Long-term memory cellular immune response to dengue virus after a natural primary infection. *Int J Infect Dis* 2002, 6(2):125-128.

- [29] Sierra B, Garcia G, Perez AB, Morier L, Alvarez M, Kouri G, Guzman MG: Ethnicity and difference in dengue virus-specific memory T cell responses in Cuban individuals. *Viral Immunol* 2006, 19(4):662-668.
- [30] Kouri GP, Guzman MG, Bravo JR: Why dengue haemorrhagic fever in Cuba? 2. An integral analysis. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1987, 81(5):821-823.
- [31] Sierra B, Alegre R, Perez AB, Garcia G, Sturn-Ramirez K, Obasanjo O, Aguirre E, Alvarez M, Rodriguez-Roche R, Valdes L et al: HLA-A, -B, -C, and -DRB1 allele frequencies in Cuban individuals with antecedents of dengue 2 disease: Advantages of the Cuban population for HLA studies of dengue virus infection. *Hum Immunol* 2007, 68(6):531-540.
- [32] Perez AB, Sierra B, Garcia G, Aguirre E, Babel N, Alvarez M, Sanchez L, Valdes L, Volk HD, Guzman MG: Tumor necrosis factor-alpha, transforming growth factor- β 1, and interleukin-10 gene polymorphisms: implication in protection or susceptibility to dengue hemorrhagic fever. *Hum Immunol* 2010, 71(11):1135-1140.
- [33] García G, Sierra B, Pérez AB, Aguirre E, Rosado I, Gonzalez N, Izquierdo A, Pupo M, Danay Díaz DR, Sánchez L et al: Asymptomatic dengue infection in a Cuban population confirms the protective role of the RR variant of the Fc γ R1IIa polymorphism. *Am J Trop Med Hyg* 2010, 82(6):1153-1156.
- [34] García G, González N, Pérez AB, Sierra B, Aguirre E, Rizo D, Izquierdo A, Sánchez L, Díaz D, Lezcay M et al: Long-term persistence of clinical symptoms in dengue-infected persons and its association with immunological disorders. *Int J Infect Dis* 2011, 15(1):e38-43.
- [35] Guzman MG, Deubel V, Pelegrino JL, Rosario D, Marrero M, Sariol C, Kouri G: Partial nucleotide and amino acid sequences of the envelope and the envelope/nonstructural protein-1 gene junction of four dengue-2 virus strains isolated during the 1981 Cuban epidemic. *Am J Trop Med Hyg* 1995, 52(3):241-246.
- [36] Rodríguez-Roche R, Alvarez M, Holmes EC, Bernardo L, Halstead S, Kourí G, Gould EA, Guzman MG: Dengue virus type 3 in Cuba: Evolution from a Small Outbreak in 2000 to a Major Epidemic in 2001. *Emerg Infect Dis* 2005, 11(5).
- [37] Rodriguez-Roche R, Sanchez L, Burgher Y, Rosario D, Alvarez M, Kouri G, Halstead SB, Gould EA, Guzman MG: Virus role during intraepidemic increase in dengue disease severity. *Vector Borne Zoonotic Dis* 2011, 11(6):675-681.
- [38] Guzman MG, Kouri G, Halstead SB: Do escape mutants explain rapid increases in dengue case-fatality rates within epidemics? *Lancet* 2000, 355(9218):1902-1903.
- [39] Martinez E: Dengue y dengue hemorrágico. Editorial de la Universidad de Quilmes 1998:1-269.
- [40] Martinez E: Dengue. *Estudios Avancados* 2008, 22(64):33-52.
- [41] Martinez Torres E: [Preventing deaths from dengue: a space and challenge for primary health care]. *Rev Panam Salud Publica* 2006, 20(1):60-74.

- [42] Rosario D, Alvarez M, Diaz J, Contreras R, Rodriguez R, Vazquez S, Guzman MG: [Polymerase chain reaction for rapid detection and serotyping of dengue virus in clinical samples]. *Rev Panam Salud Publica* 1998, 4(1):1-5.
- [43] Rosario Dominguez D, Suarez Moran CM, Rodriguez Roche R, Soler Nodarse M, Guzman Tirado MG: [The rapid identification of dengue virus serotypes by the polymerase chain reaction]. *Rev Cubana Med Trop* 1996, 48(3):155-160.
- [44] Vazquez Ramudo S, Fernandez Llanes R: [Use of an inhibition method of ELISA in the serologic diagnosis of dengue. Preliminary report]. *Rev Cubana Med Trop* 1989, 41(1):18-26.
- [45] Vazquez S, Perez AB, Ruiz D, Rodriguez R, Pupo M, Calzada N, González L, González D, Castro O, Serrano T et al: Serological markers during Dengue 3 primary and secondary infections. *J Clin Virol* 2005, 33(2):132-137.
- [46] Vazquez S, Ruiz D, Barrero R, Ramirez R, Calzada N, Peña BR, Reyes S, Guzman MG: Kinetic of dengue virus NS1 protein in dengue 4 confirmed adults patients. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2010, (aceptada).
- [47] Vazquez S, Saenz E, Huelva G, Gonzalez A, Kouri G, Guzman M: Deteccion de IgM contra el virus del dengue en sangre entera absorbida en papel de filtro. [Detection of IgM against the dengue++ virus in whole blood absorbed on filter paper]. *Rev Panam Salud Publica* 1998, 3(3):174-178.
- [48] Pupo Antunez M, Rodriguez R, Alvarez M, Amin N, Rodriguez H, Otero A, Guzman G: Development of a monoclonal antibody specific to a recombinant envelope protein from dengue virus type 4 expressed in *Pichia pastoris*. *Hybridoma* 2001, 20(1):35-41.
- [49] Rodriguez-Roche R, Alvarez M, Guzman MG, Morier L, Kouri G: Comparison of rapid centrifugation assay with conventional tissue culture method for isolation of dengue 2 virus in C6/36-HT cells. *J Clin Microbiol* 2000, 38(9):3508-3510.
- [50] Pelegrino JL, Arteaga E, Rodriguez AJ, Gonzalez E, Frontela MD, Guzman MG: Normalizacion de tecnicas inmunohistoquimicas para la deteccion de antigenos del virus dengue en tejidos embebidos en parafina. [Standardization of immunohistochemical techniques for detecting dengue virus antigens in paraffin-embedded tissues]. *Rev Cubana Med Trop* 1997, 49(2):100-107.
- [51] Hermida L, Bernardo L, Martin J, Alvarez M, Prado I, Lopez C, Sierra BD, Martinez R, Rodriguez R, Zulueta A et al: A recombinant fusion protein containing the domain III of the dengue-2 envelope protein is immunogenic and protective in nonhuman primates. *Vaccine* 2006, 24(16):3165-3171.
- [52] Izquierdo A, Bernardo L, Martin J, Santana E, Hermida L, Guillen G, Guzman MG: Serotype-specificity of recombinant fusion proteins containing Domain III of dengue virus. *Virus Res* 2008, 138(1-2):135-138.
- [53] Lazo L, Hermida L, Zulueta A, Sanchez J, Lopez C, Silva R, Guillen G, Guzman MG: A recombinant capsid protein from Dengue-2 induces protection in mice against homologous virus. *Vaccine* 2007, 25(6):1064-1070.

- [54] Valdes I, Hermida L, Gil L, Lazo L, Castro J, Martin J, Bernardo L, Lopez C, Niebla O, Menendez T et al: Heterologous prime-boost strategy in non-human primates combining the infective dengue virus and a recombinant protein in a formulation suitable for human use. *Int J Infect Dis* 2009, 14(5):e377-383.
- [55] Guzman MG, Hermida, L., Bernardo, L., Ramirez, R., Guillen, G.: Domain III of the envelope protein as a dengue vaccine target. *Expert Rev Vaccines* 2010, 9(9):87-97.
- [56] Bernardo L, Izquierdo A, Alvarez M, Rosario D, Prado I, Lopez C, Martinez R, Castro J, Santana E, Hermida L et al: Immunogenicity and protective efficacy of a recombinant fusion protein containing the domain III of the dengue 1 envelope protein in non-human primates. *Antiviral Res* 2008, 80:194-199.
- [57] Vazquez S, Guzman MG, Guillen G, Chinea G, Perez AB, Pupo M, Rodriguez R, Reyes O, Garay HE, Delgado I et al: Immune response to synthetic peptides of dengue prM protein. *Vaccine* 2002, 20(13-14):1823-1830.
- [58] Guzman MG, Rodriguez R, Hermida L, Alvarez M, Lazo L, Mune M, Rosario D, Valdes K, Vazquez S, Martinez R et al: Induction of neutralizing antibodies and partial protection from viral challenge in *Macaca fascicularis* immunized with recombinant dengue 4 virus envelope glycoprotein expressed in *Pichia pastoris*. *Am J Trop Med Hyg* 2003, 69(2):129-134.
- [59] Alvarez M, Guzman MG, Pupo M, Morier L, Bravo J, Rodriguez R: Study of biologic attributes of Cuban dengue 2 virus after serial passage in primary dog kidney cells. *Int J Infect Dis* 2001, 5(1):35-39.
- [60] Valdes L, Vila, J., Guzman, M.G.: Impacto económico de la epidemia de dengue 2 de Santiago de Cuba, 1997. *Rev Cubana Med Trop* 2002, 54:220-227.
- [61] Baly A. FS, Cote M., Thiramanus T., Vanlerberghe V., Villegas E., Jirarojwatana S., Van der Stuyft P.: The cost of routine *Aedes aegypti* control and of insecticide-treated curtain implementation. *Am J Trop Med Hyg* 2011, 84(5):747-752.
- [62] Scull G IM: Participación social y estado de salud de la población. *Rev de Ciencias Médicas La Habana* 2000, 6(1).
- [63] Fínlay CJ: Trabajos selectos. Habana: Secretaría de Sanidad y Beneficencia 1912:369-382.
- [64] Mulet C CI: La participación comunitaria y el medio ambiente. *Rev Cubana Enfermería* 2002, 18(2):125-128.
- [65] Sánchez L, Perez D, Perez T, Sosa T, Cruz G, Kouri G, Boelaert M, Van der Stuyft P: Intersectoral coordination in *Aedes aegypti* control. A pilot project in Havana City, Cuba. *Trop Med Int Health* 2005, 10(1):82-91.
- [66] Toledo M.E VV, Baly A, Ceballos E, Valdes L, Searret M, Boelaert M, Van der Stuyft P.: Towards active community participation in dengue vector control: results from action research in Santiago de Cuba, Cuba. *Trans Royal Soc Trop Med Hyg* 2007, 101:56-63.

- [67] Mariné MA, García, M., Torres, Y., Vázquez, M.: Comparación de datos de la vigilancia ambiental de grupos vecinales para prevenir el dengue. Rev Cub Hig Epidemiol 2007, 45(1):1561-3003.
- [68] Bisset JA RM, San Martín JL, Romero JE, Montoya R: Evaluación de la resistencia a insecticidas de una cepa de *Aedes aegypti* de El Salvador. Rev Panam Salud Pública 2009, 26(3):229-234.
- [69] Ricardo Y, Rodríguez, M.M., Bisset, J.A., Pérez, O., Sanchez, L.: Eficacia del pyriproxyfeno para el control de *Aedes (S) aegypti* (Diptera: Culicidae) en cepas con diferentes niveles de resistencia a temefos. Rev Cub Med Trop 2010, 62(10).
- [70] Marquetti MC LM, Bisset JA, García A: Recipientes asociados a la infestación por *Aedes aegypti* en La Lisa, Ciudad de la Habana, Cuba. Rev Cub Med Trop 2009, 61(3).
- [71] Diaz C, Torres Y, Cruz AM, Alvarez AM, Piquero ME, Valero A, Fuentes O: [An inter-sector participatory strategy in Cuba using an ecosystem approach to prevent dengue transmission at the local level]. Cad Saude Publica 2009, 25 Suppl 1:S59-70.
- [72] Toledo Romani ME, Vanlerberghe V, Perez D, Lefevre P, Ceballos E, Bandera D, Baly Gil A, Van der Stuyft P: Achieving sustainability of community-based dengue control in Santiago de Cuba. Soc Sci Med 2007, 64(4):976-988.
- [73] Baly O TM, VanlerbergheV, Ceballos E, Reyes A, Sanchez I, Carvajal M, Maso R, La Rosa M, Denis O, Boelaert M, and Van der Stuyft P: Effectiveness of a Community-Based Approach Intertwined with a Vertical *Aedes* Control Program. Am J Trop Med Hyg 2009, 81(1):88-93.

Autores:

Prof. María Guadalupe Guzmán Tirado

Directora

Centro Colaborador OPS-OMS para el Estudio del Dengue y su Vector, Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kouri", La Habana, Cuba

Autor para la correspondencia: María G. Guzmán.

Telf: 53-7-2020450 Email: lupe@ipk.sld.cu

Dr.C. Angel Manuel Álvarez Valdés

Epidemiólogo. Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kouri", La Habana, Cuba

MSc. Omar Fuentes González

Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kouri", La Habana, Cuba

Dr.C. Gustavo Kouri Flores (†)

Director Fundador del Instituto Nacional de Medicina Tropical "Pedro Kouri".

Presentado: 3 de marzo de 2012

Aprobado para publicación: 18 de junio de 2012