

Breve actualización sobre Dengue 2023

**Autores: Comisión directiva de la Sociedad Argentina de Virología (SAV),
división de la Asociación Argentina de Microbiología.**

Buenos Aires, 3 de mayo 2023

El dengue es una enfermedad viral transmitida por la picadura de un mosquito del género *Aedes* infectado con el virus del dengue. En las Américas, el vector principal responsable de la transmisión del Dengue y otros Arbovirus es el *Aedes aegypti*, especie ampliamente distribuida en todo el territorio, y sólo Canadá y Chile continental están libres de Dengue y del vector. Uruguay por el momento no tiene casos de dengue, pero tiene el mosquito *A. aegypti*.

EL VIRUS DEL DENGUE

Es un ARN virus, perteneciente al género flavivirus (familia *Flaviviridae*). Al igual que otros virus transmitidos por mosquitos como Zika, Fiebre amarilla y Virus del Nilo Occidental, tiene un genoma ARN simple cadena polaridad positiva, contenido en una cápside proteica y rodeado de una envoltura. El genoma viral tiene un tamaño aproximado de 11 kb y presenta un solo marco de lectura abierto (ORF, del inglés *Opening Reading Frame*). Este ORF codifica tres proteínas estructurales (cápside, pre-membrana y envoltura) y siete proteínas no estructurales (NS1, NS2A y 2B, NS3, NS4A y 4B y NS5). Dos regiones no traducibles (UTR, del inglés *Untranslated Region*) flanquean el genoma viral, una en cada extremo 5' y 3'.

El virus se clasifica en cuatro serotipos en función de sus diferencias antigénicas y genéticas: Dengue virus tipo 1 al tipo 4 (DENV-1, DENV-2, DENV-3 y DENV-4). A su vez, dentro de cada serotipo hay varios genotipos que difieren entre sí en un 3 y 6 % a nivel de aminoácidos y nucleótidos, respectivamente. Hasta el momento se han descrito seis genotipos (I, II, III, IV, V y VI) para el DENV-1 ; seis genotipos para DENV-2, denominados genotipo I (americano), II (cosmopolita), III (asiático-americano meridional), IV (asiático II), V (asiático I) y VI (selvático); cuatro genotipos para DENV-3: I, II, III, V; y cuatro genotipos (I, II, III y IV) para el DENV-4.

Aunque la infección proporciona décadas de inmunidad protectora contra el serotipo infectante, la infección secundaria con un serotipo diferente aumenta el riesgo de enfermedad grave.

Características de la enfermedad por DENV

El dengue es una enfermedad febril que afecta a lactantes, niños y adultos. La infección puede ser **asintomática**, o **cursar con síntomas que van desde una fiebre moderada a una fiebre alta incapacitante, con dolor de cabeza intenso, dolor retroocular, dolor muscular y en las articulaciones, y exantema**. La enfermedad puede evolucionar a **dengue grave, caracterizado por choque, dificultad para respirar, sangrado grave y/o complicaciones graves de los órganos**.

La enfermedad tiene un patrón estacional: la mayoría de los casos en el hemisferio sur ocurren en la primera parte del año, y la mayoría de los casos en el hemisferio norte ocurren en la segunda mitad.

No hay antivirales específicos aprobados para tratar el dengue; sin embargo, se dispone de dos vacunas aprobadas con indicaciones precisas de uso.

- **Síntomas de infección con DENV**

- **fiebre**

- ***acompañada de uno o más de los siguientes síntomas:***

- Dolor retroocular
- Dolor de cabeza
- Dolores musculares y articulares
- Náuseas y vómitos
- Fatiga o cansancio extremo
- Aparición de manchas en la piel y picazón;
- Sangrado de nariz y encías

En el brote actual en nuestro país, el 58 % de las personas infectadas presentaron alguna manifestación gastrointestinal (diarrea, vómitos, náuseas o dolor abdominal) asociados a los síntomas clásicos de la enfermedad.

Es importante recordar que la infección por un serotipo, seguida por otra infección con un serotipo diferente, aumenta el riesgo de una persona de padecer dengue grave. Los factores individuales de riesgo pueden determinar también la gravedad de la enfermedad e incluyen además de la infección previa, la edad (menores de 5 y mayores de 65 años), enfermedades crónicas (asma bronquial, inmunosupresión, diabetes) y personas gestantes.

Fases de la enfermedad

Fase febril

Dengue sin signos de alarma: la enfermedad puede manifestarse como un "síndrome febril inespecífico". Los pacientes desarrollan fiebre alta y repentina. Esta fase febril aguda dura de 2 a 7 días y suele acompañarse de enrojecimiento facial, eritema, dolor corporal generalizado, mialgias, artralgias, cefalea y dolor retroocular. Pueden presentarse manifestaciones hemorrágicas menores, como petequias y equimosis en la piel. Los pacientes que mejoran después de que baja la fiebre, se consideran casos **de dengue sin signos de alarma**.

Sin embargo, algunos individuos pueden presentar complicaciones en la fase febril que incluyen deshidratación; fiebre alta que puede asociarse a trastornos neurológicos y convulsiones en los niños pequeños. La presencia de otros casos confirmados en el medio al cual pertenece el paciente es determinante para sospechar el diagnóstico clínico de dengue.

Fase crítica

Cerca de la desaparición de la fiebre, o descenso a **37,5 °C** o por debajo de este valor, entre **los primeros 3 a 7 días de la enfermedad, puede aumentar la permeabilidad capilar y paralelamente con los niveles del hematocrito**. Esto marca el **comienzo de la fase crítica**. Aquellos pacientes que empeoran con el descenso de la fiebre y presentan síntomas adicionales, son casos de dengue con signos de alarma. En la fase crítica se pueden presentar problemas que incluyen: el choque por la extravasación de plasma; las hemorragias graves y compromiso serio de órganos. Se pueden presentar dos situaciones:

- **Dengue con signos de alarma:** el paciente puede presentar dolor abdominal intenso y continuo, vómito persistente, acumulación de líquidos, sangrado de mucosas, alteración del estado de conciencia, hepatomegalia y aumento progresivo del hematocrito.
- **Dengue grave:** las formas graves de dengue se definen por uno o más de los siguientes indicadores: (i) choque por extravasación del plasma, acumulación de líquido con dificultad respiratoria, o ambas; (ii) sangrado profuso que sea considerado clínicamente importante por los médicos tratantes, o (iii) compromiso grave de órganos. hígado: AST o ALT \geq 1000; SNC: alteración de la conciencia, y que incluye el corazón y otros órganos.

Fase de recuperación

Cuando el paciente sobrevive a la fase crítica (la cual no excede las 48 a 72 horas), pasa a la fase de recuperación. Hay una mejoría del estado general, se recupera el apetito, mejoran los síntomas gastrointestinales, se estabiliza el estado hemodinámico y se incrementa la diuresis. Sin embargo, el problema que puede presentarse en esta fase es la hipervolemia (si la terapia intravenosa de fluidos ha sido excesiva o se ha extendido en este período).

Situación epidemiológica de la región de las Américas

Durante el 2022 se observó un aumento significativo en el número de casos y muertes por dengue en la región de las Américas en comparación con años anteriores. Este comportamiento se ha mantenido en las primeras semanas de 2023 y en algunos países se ha observado un gran aumento en el número de casos. La información disponible a la Semana epidemiológica 16 del corriente año (SE16-2023) se describe en la siguiente tabla

Tabla 1. Casos totales, confirmados por laboratorio y tasas de incidencia de dengue cada 100000 habitantes. Muertes y tasas de letalidad, según país, SE16/2023

País	Serotipo	Última SE reportada	Total de casos	Incidencia acumulada c/100 mil habitantes	Confirmados por laboratorio	Dengue severo	Muertes
Argentina	DEN 1,2	15	51642	113,24	51642	0	39
Paraguay	DEN 1,2	16	2628	35,28	2628	0	0
Bolivia	DEN 1,2	12	91112	769,98	17372	417	49
Perú	DEN 1,2,3	16	54631	163,77	26878	139	49
Brasil	DEN 1,2	13	756443	353,49	237761	294	134
Venezuela	DEN 1,2,3,4	12	2906	10,12	692	10	5
Colombia	DEN 1,2,3,4	16	30062	58,64	14290	413	17

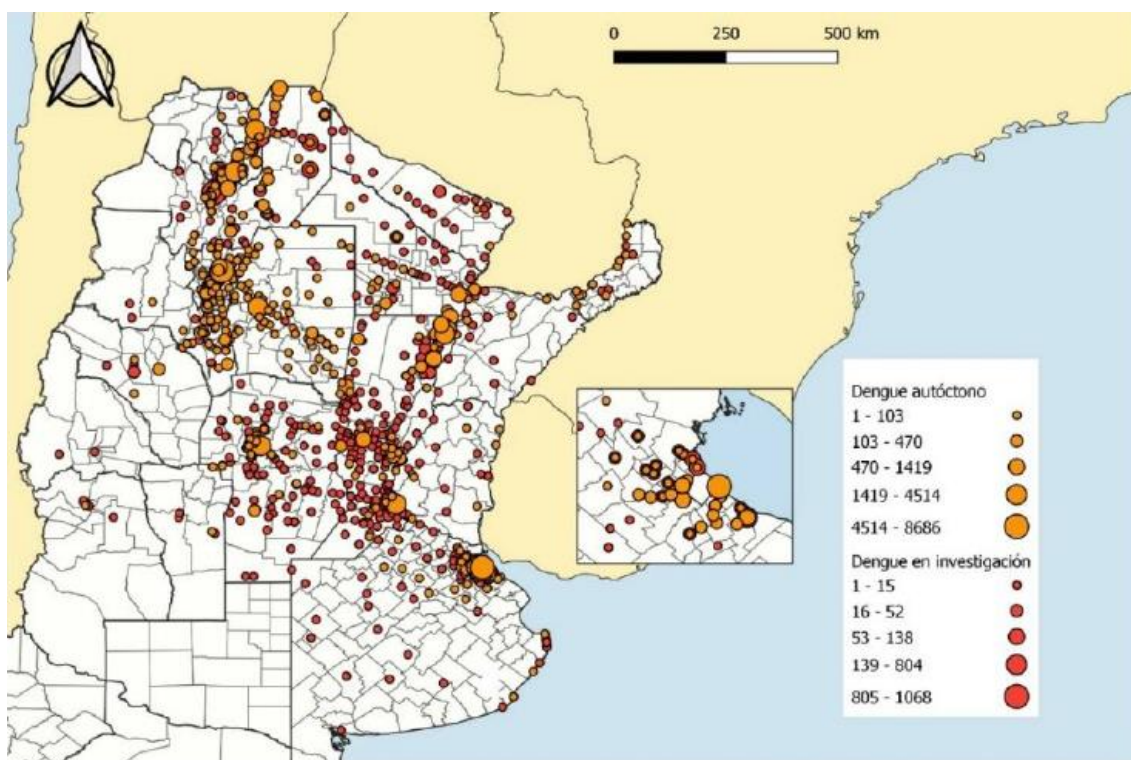
Plataforma PLISA (casos reportados de dengue en las Américas)

<https://www3.paho.org/data/index.php/en/mnu-topics/indicadores-dengue-en/dengue-nacional-en/252-dengue-pais-ano-en.html>

Situación epidemiológica en la Argentina

Si se tiene en cuenta el periodo comprendido entre la SE 31/2022 (31 de agosto 2022 a la SE16/2023 (23 abril de 2023), en la Argentina se han registrado **71717** casos de dengue de los cuales **65195** son autóctonos (adquirieron la infección en la jurisdicción de residencia), **5615** se encuentran en investigación y **907** presentan antecedentes de viaje (importados). Los casos registrados hasta el momento en la presente temporada están por encima de los registrados en el 2016 (60%) y en el 2020 (70%).

Mapa 1. Casos de dengue según antecedente de viaje por localidad de residencia. Argentina. SE 31 2022 a SE 16/ 2023.



Fuente: Dirección Epidemiología sobre datos del SNVS 2.0 al día 09-04-2023
Hasta el momento 16 jurisdicciones han confirmado circulación autóctona de dengue como puede observarse tanto en el mapa y en la tabla siguiente, donde además se especifica los serotipos detectados. La Tabla 1 fue tomada del Boletín epidemiológico nacional correspondiente a la SE16-2023.

Tabla 1. Casos de dengue según antecedente adquisición de la infección y total de notificaciones investigadas para dengue. SE 31/2022 a 16/2023.

Provincia	Autóctonos		En Investigación*	Con antecedentes de viaje	Total casos dengue	Casos sospechosos investigados
Buenos Aires	4.960	DEN-1 y DEN-2	1.598	152	6.710	14.662
CABA	8.011	DEN-1 y DEN-2	0	144	8.155	14.250
Córdoba	3.560	DEN-1 y DEN-2	297	51	3.908	7.786
Entre Ríos	293	DEN-2	39	16	348	924
Santa Fe	14.710	DEN-1 y DEN-2	731	20	15.461	19.193
Centro	31.534	DEN-1 y DEN-2	2.665	383	34.582	56.815
Mendoza	2	-	6	16	24	54
San Juan	0	-	3	4	7	38
San Luis	17	DEN-2	9	13	39	86
Cuyo	19	-	18	33	70	178
Chaco	1.611	DEN-1 y DEN-2	146	10	1.767	2.622
Corrientes	324	DEN-1 y DEN-2	62	14	400	994
Formosa	126	DEN-1 y DEN-2	92	23	241	1.136
Misiones	45	DEN-1	31	9	85	1.066
NEA	2.106	DEN-1	331	56	2.493	5.818
Catamarca	489	DEN-2	43	116	648	1.439
Jujuy	3.568	DEN-1 y DEN-2	616	63	4.247	6.041
La Rioja	134	DEN-2	26	5	165	512
Salta	6.810	DEN-1 y DEN-2	1.850	161	8.821	13.778
Santiago del Estero	6.105	DEN-1 y DEN-2	60	7	6.172	8.971
Tucumán	14.430	DEN-2 y DEN-3	0	12	14.442	16.974
NOA	31.536	DEN-1 y DEN-2	2.595	364	34.495	47.715
Chubut	0	-	0	1	1	14
La Pampa	0	-	6	17	23	44
Neuquén	0	-	0	15	15	38
Río Negro	0	-	0	5	5	14
Santa Cruz	0	-	0	17	17	44
Tierra del Fuego	0	-	0	16	16	25
Sur	0	-	6	71	77	179
Total PAIS	65.195	DEN-1 DEN-2 DEN-3	5.615	907	71.717	110.705

Fuente: Elaboración propia del Área de Vigilancia de la Salud en base a información proveniente del Sistema Nacional de Vigilancia de la Salud (SNVS 2^o).

En la última semana fue detectado DENV-3 en la provincia de Tucumán, con 6 casos identificados hasta el momento (uno detectado en La Rioja pero con antecedente de viaje a Tucumán, y otros cuatro fueron detectados en la ciudad de San Miguel de Tucumán).

Diagnóstico etiológico

El diagnóstico por laboratorio de una infección por dengue puede realizarse por métodos directos (detección de antígeno NS1, detección de genoma viral por técnicas moleculares y/o aislamiento viral) y métodos indirectos (detección de anticuerpos IgM y/ IgG) dependiendo de los días de evolución de su cuadro clínico que tiene el paciente al momento de presentarse a la consulta.

En situaciones de brotes epidémicos no es factible el estudio por laboratorio de todos los casos que se presenten por lo tanto se establecen criterios:

a. **Criterio de riesgo individual:** realizar diagnóstico etiológico en aquellos casos con signos de alarma, graves y fatales (todos los casos hospitalizados).

Los factores individuales de riesgo que determinan la gravedad de la enfermedad incluyen infección previa, edad (menores de 5 años y personas mayores de 65 años) y enfermedades crónicas (asma bronquial, inmunosupresión, diabetes), y personas gestantes. Para el estudio etiológico de estos pacientes se recomienda la aplicación de un algoritmo de diagnóstico secuencial comenzando por la principal sospecha clínico-epidemiológica [https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2022-10/afiche Algoritmo dengueA3 6-07-2022.pdf](https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2022-10/afiche_Algoritmo_dengueA3_6-07-2022.pdf).

b. **Vigilancia epidemiológica por laboratorio:** es importante considerar que el recurso humano, equipamiento e insumos de laboratorio son recursos críticos para la vigilancia de arbovirus, particularmente en el contexto actual de brote, con confirmación de la circulación de DENV-1, DENV-2 y CHIKV en diferentes áreas. Durante un brote de dengue u otros arbovirus la vigilancia epidemiológica consistirá en realizar el diagnóstico sobre una proporción o un número fijo (acorde con las capacidades de laboratorio) de los casos leves ambulatorios para monitorear el serotipo de virus dengue circulante y para evaluar la duración temporal del brote. Además permitirá vigilar la introducción de otros agentes que pueden dar un síndrome febril agudo en la población (otros serotipos de dengue, otros arbovirus tales como Chikungunya, encefalitis de San Luis, zika, fiebre del Nilo Occidental, fiebre amarilla, etc; u otras patologías como hantavirus, fiebre hemorrágica argentina, leptospirosis, paludismo, etc.).

Definición de caso

- Durante situación de brote los casos leves ambulatorios se asumen como “CASOS por nexo epidemiológico” (casos clínicamente compatibles que coincidan en lugar y tiempo con una posible exposición común -nexo epidemiológico- con al menos un caso confirmado o conglomerado de casos).

- Durante un brote se consideran “CASOS por estudios de laboratorio” a todos los que tengan una prueba diagnóstica positiva para el evento por el cual se está experimentando el brote (es decir, ya no se clasifican como probables o confirmados sino como “casos de dengue” y no se requieren pruebas confirmatorias).

--Una proporción o un número fijo (acorde con las capacidades de laboratorio) de los casos leves ambulatorios para monitorear el serotipo de virus dengue circulante y para evaluar la duración temporal del brote.

Vigilancia genómica:

La vigilancia genómica consiste en secuenciar fragmentos genómicos informativos o secuencias de genoma completo para poder determinar mediante análisis filogenético el genotipo del virus presente en la muestra. Hasta el momento, las muestras secuenciadas y analizadas en el 2023 detectaron la presencia Dengue serotipo 1, genotipo V (presente en epidemias anteriores en nuestro país); y en todas las muestras estudiadas de Dengue serotipo 2 se detectó el Genotipo II-Cosmopolita. Este resultado marca la introducción de este genotipo en el país. En el año 2022, las muestras de dengue tipo 2, genotipo III -Sudeste Asiático-americano, denominado “Cosmopolita”. Este genotipo ha sido detectado previamente, primero en Perú en 2019, y posteriormente en Brasil en 2021.

Vacunas contra el virus del Dengue aprobadas

TAK-003, también conocida como Qdenga,(Takeda), Vacuna tetravalente basada en el uso de una cepa de DENV-2 atenuada (TDV-2), luego de sucesivos pasajes seriados en cultivos celulares primarios de células de riñón de perros DEN-2 (PDK)-53. Sobre esta base genómica se obtienen el resto de las cepas vacunales para los tres serotipos restantes (TDV-1, TDV-3 y TDV-4). Son quimeras que se obtuvieron de reemplazar en TDV-2 los genes de premembrana y de la envoltura por los correspondientes de DENV-1, DENV-3 y DENV-4 de tipo salvaje, respectivamente.

Esta vacuna recibió su primera aprobación en agosto de 2022 en Indonesia y posteriormente en la Unión Europea en diciembre de 2022. Luego, le siguieron el Reino Unido en enero de 2023 y recientemente ha sido también aprobada por la Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria de Brasil (ANVISA). Su utilización está contemplada para zonas endémicas. Tras la aprobación por parte de la ANMAT, el laboratorio japonés establecerá los protocolos de inicio del proceso productivo para el envío de un lote de la misma a nuestro país. Cuando esto suceda, una vez concluido ese ciclo y siempre siguiendo estándares de calidad

y trazabilidad, Argentina estará en condiciones de recibir ese envío para su posterior comercialización en territorio nacional.

Se ha aprobado en Latinoamérica para su uso en individuos sanos de 4-60 años sin necesidad de evaluar su exposición previa a DENV. Por tratarse de una vacuna a virus vivo atenuado se encuentra restringido a ser aplicada a grupos de riesgo y deberá definirse los grupos que pueden ser vacunados.

Si bien en Argentina el ANMAT aprobó el uso de esta vacuna <https://www.argentina.gob.ar/noticias/la-anmat-aprobo-el-uso-de-la-vacuna-del-laboratorio-takeda-contra-el-dengue>.

Características del mosquito vector

El *Aedes aegypti* es un mosquito doméstico (que vive en y cerca de las casas) que se reproduce en cualquier recipiente artificial o natural que contenga agua.

El ciclo de vida del mosquito *A. aegypti*

El ciclo de vida del mosquito de huevo a estado adulto se completa en un período de entre 7 a 10 días; los mosquitos adultos generalmente viven **de 4 a 6** semanas. La **hembra de *A. aegypti*** es la responsable de la transmisión de enfermedades porque necesita sangre humana para el desarrollo de sus óvulos y para su metabolismo. En cambio el macho no se alimenta de sangre.

El *A. aegypti* prefiere poner sus huevos en recipientes artificiales que contengan agua (tambores, barriles y llantas, principalmente) dentro y alrededor de las casas, escuelas y lugares de trabajo. Los huevos pueden resistir condiciones ambientales secas durante más de un año: de hecho, esta es una de las estrategias más importantes que la especie emplea para sobrevivir y propagarse.

IMPORTANTE

Tener en cuenta que el mosquito es más activo en la mañana temprano y al anochecer, por lo que estos son los momentos del día de mayor riesgo de picaduras. Sin embargo, es importante tener en cuenta que las **hembras, que necesitan continuar alimentándose, buscarán una fuente de sangre en otros momentos**. La hembra *A. aegypti* se alimenta de sangre **cada 3-4 días**; y si no puede extraer cantidad de sangre suficiente, picaran en cada momento que puedan para alimentarse.

Cuando una hembra de mosquito se alimenta con sangre (pica) de una persona que cursa una infección con DENV el virus llega junto con la sangre al intestino medio del mosquito, en cuyas células se va a replicar durante 8 a 12 días, completando lo que se denomina: "**ciclo extrínseco de DENV**". A partir de ese momento si dicho mosquito hembra con ciclo extrínseco avanzado o cumplido pica a otro individuo sano, puede transmitir el virus.

Eliminación de los mosquitos

Para eliminar los mosquitos, se recomienda: evitar la recolección de agua en recipientes al aire libre (macetas, botellas u otros recipientes que puedan recolectar agua) para que no se conviertan en lugares de reproducción de mosquitos; cubrir adecuadamente los tanques y depósitos de agua para mantener alejados a los mosquitos; evitar acumular basura, tirar la basura en bolsas de plástico cerradas.

Prevención del ingreso de mosquitos en domicilios, lugares de trabajo, centros de salud.

Tener en cuenta las recomendaciones indicadas, sumar presencia de mosquiteros, en puertas y ventanas, uso de ropa manga larga y pantalones largos, preferentemente de colores claros. Para proteger a las y los bebés (que no pueden usar repelente), se deben colocar redes o tules sobre cunas y cochecitos. En relación con el hogar, es importante disponer mosquiteros en puertas y ventanas y usar repelentes ambientales como tabletas, aerosoles (interior) o espirales (exterior).

Bibliografía

Yoksan S, Bhamarapavati N, Halstead SB. Dengue virus vaccine development: study on biological markers of uncloned dengue 1-4 viruses serially passaged in primary kidney cells. In: St George TD, Kay BH, Blok J, eds. Arbovirus research in Australia: proceedings of the 4th Symposium. Brisbane, Australia: Commonwealth Scientific and Industrial Research Organization, Division of Tropical Animal Science and Queensland Institute of Medical Research, 1986:35-38.

Huang CY, Butrapet S, Tsuchiya KR, Bhamarapavati N, Gubler DJ, Kinney RM. Dengue 2 PDK-53 virus as a chimeric carrier for tetravalent dengue vaccine development. J Virol 2003; 77:11436-11447.

Osorio JE, Huang CY, Kinney RM, Stinchcomb DT. Development of DENVax: a chimeric dengue-2 PDK-53-based tetravalent vaccine for protection against dengue fever. Vaccine 2011; 29:7251-7260.

<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dengue-and-severe-dengue>

<https://bancos.salud.gob.ar/recurso/dengue-en-argentina-caracterizacion-epidemiologica-clinica-y-virologica-del-brote-actual>"

[https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2022-10/afiche Algoritmo dengueA3 6-07-2022.pdf](https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2022-10/afiche_Algoritmo_dengueA3_6-07-2022.pdf).

<http://www.argentina.gob.ar/salud/mosquitos>

<https://www.paho.org/es/temas/dengue>

<http://bancos.salud.gob.ar/recurso/recomendaciones-para-la-prevencion-del-dengue-y-otras-arbovirosis-durante-la-temporada-de>

Plataforma PLISA (casos reportados de dengue en las Américas)

<https://www3.paho.org/data/index.php/en/mnu-topics/indicadores-dengue-en/dengue-nacional-en/252-dengue-pais-ano-en.html>

<https://www.argentina.gob.ar/noticias/la-anmat-aprobo-el-uso-de-la-vacuna-del-laboratorio-takeda-contra-el-dengue>.