



BOLETIN ELECTRONICO N°2

AÑO 2020

Estimados socios,

En la segunda edición del boletín electrónico de 2020, les acercamos una entrevista al Dr. Adrián Díaz, respecto de una problemática de gran impacto en salud pública: el Dengue.

Actualmente nos encontramos en un pico epidemiológico de Dengue que afecta vastas áreas geográficas de nuestro país, llegando a detectarse 32.223 casos de dengue (confirmados por laboratorio o nexos epidemiológicos) sin antecedente de viaje, desde agosto de 2019 hasta abril de 2020 inclusive, según los datos del [Boletín Integrado de Vigilancia Nro. 495](#) del Ministerio de Salud de la Nación. Si bien las provincias más afectadas en base a los datos de incidencia acumulada c/100.000 habitantes son las del norte del país, el mayor aporte de casos totales corresponde a la región centro, incluyendo a la Provincia de Córdoba, que también se ha visto muy afectada.

Adrián Díaz es Biólogo, Doctor en Ciencias Biológicas y Profesor Adjunto en Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Córdoba. Además, es responsable del Laboratorio de Arbovirus del Instituto de Virología “Dr. J. M. Vanella”. Posee una amplia experiencia en el estudio de las interacciones virus-vector-hospedador de zoonosis virales con énfasis de las arbovirosis. Le agradecemos muy especialmente su aporte para la elaboración de este boletín.

Al igual que en la edición anterior, en esta oportunidad tampoco estaremos haciéndoles llegar información sobre eventos científicos presenciales, ya que aún se encuentra vigente el aislamiento social preventivo y obligatorio debido a la epidemia de SARS-CoV-2 (COVID-19).

Ingresando a la [página web de la AAM](#) podrá acceder a toda la información de las actividades virtuales que se están desarrollando.

Aprovechamos la ocasión para enviar un cordial saludo a todos nuestros asociados.

Atte,

Comité Redactor:

Héctor Alex Saka

Dr. en Ciencias Químicas, Inv. Adjunto CIBICI-CONICET, Prof. Adjunto Fac. de Cs. Químicas, Univ. Nac. de Córdoba, e-mail: alex.saka@unc.edu.ar

Laura Chiapello

Dra. en Ciencias Químicas, Inv. Adjunta CIBICI-CONICET, Prof. Adjunta Fac. de Cs. Químicas, Univ. Nac. de Córdoba, e-mail: chiapello@fcq.unc.edu.ar

Laura Decca

Bioq. Esp. en Bacteriología, Laboratorio de Microbiología, Clínica Regional del Sud, Río Cuarto, Córdoba, e-mail: ldecca03@gmail.com

Cecilia Cuffini

Dra. en Ciencias de la Salud, Inv. Clínica Adjunta CONICET, Prof. Adjunta, Instituto de Virología Dr. José María Vanella, Fac. de Cs. Médicas, Univ. Nac. de Córdoba, e-mail: ccuffini@fcm.unc.edu.ar

María Belén Pisano

Dra. en Ciencias Biológicas, Inv. Asistente de CONICET, Prof. Asistente del Instituto de Virología "J. M. Vanella", Facultad de Ciencias Médicas, Univ. Nac. de Córdoba, e-mail: mbelenpisano@gmail.com

Florencia Mongi

Bioq. Esp. en Parasitología, Encargada de Sección Parasitología Clínica Reina Fabiola y Sanatorio Allende, Córdoba, e-mail: florenciamongi@hotmail.com

FILIAL CORDOBA INFORMA

Temas destacados de interés microbiológico: Dengue

1) ¿Qué es el Dengue?, ¿cuáles son las principales características de este virus y de la enfermedad que causa?

El virus Dengue pertenece al género *Flavivirus*, el cual incluye otros virus conocidos transmitidos por mosquitos como los de la Fiebre Amarilla, Encefalitis de Saint Louis, West Nile, Encefalitis Japonesa y Zika. Este género está integrado también por virus transmitidos por garrapatas, virus específicos de insectos y virus sin vector conocido. El nombre del género deriva del latín *flavus* ya que el primer integrante identificado como tal fue el virus de la Fiebre Amarilla. Uno de los principales síntomas clínicos que presentan los enfermos con el virus de la fiebre amarilla es la ictericia (amarillamiento de la piel). Todos los flavivirus son virus envueltos (poseen una envoltura lipídica que deriva de la célula hospedadora) y poseen como genoma una molécula de ARN de polaridad positiva y de simple cadena (**Figura 1**). Todo el ciclo de replicación ocurre en el citoplasma celular y el ARN viral actúa como ARN mensajero para la producción de proteínas virales y como molde para el ARN de polaridad negativa utilizado en la síntesis de nuevo ARN viral. En esa envoltura lipídica se encuentra una proteína viral muy importante, que es la proteína E (Envoltura), la que actúa como receptor viral uniéndose a la célula hospedadora y es la misma proteína que reconocen los anticuerpos neutralizantes, que son los responsables de protegernos frente a una eventual re-infección.

El virus Dengue genera en el humano la enfermedad homónima y cuyo nombre proviene de *dinga*, una palabra en swahili que significa

calambre o estremecimiento haciendo referencia a la “fiebre quebranta huesos”, conocida así en muchos países de América Latina.

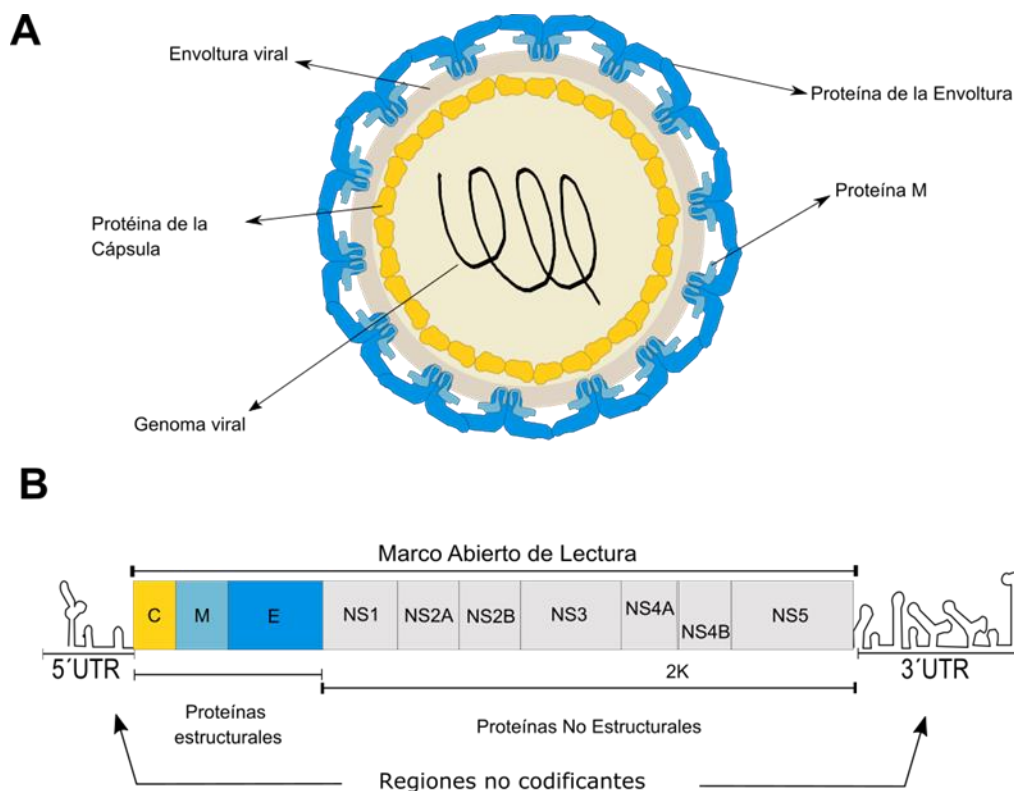


Figura 1. Representación esquemática del virión de un Flavivirus (A) y su genoma viral (B)

Se cree que los primeros indicios de esta enfermedad datan de la antigua China donde se la asociaba con aguas venenosas, de las que emergían insectos peligrosos (haciendo una asociación muy llamativa entre la enfermedad, el vector y los ambientes asociados a estos insectos). Si bien los primeros reportes de esta enfermedad se remontan al Asia, se cree que el origen del virus, al igual que todo el género *Flavivirus* podría estar en África. La hipótesis sobre el origen de estos virus aún se encuentra en pleno auge de discusión científica entre los virólogos especializados. La mayoría de las infecciones por virus Dengue en el

humano son asintomáticas o presentan síntomas como fiebre elevada, mialgia, dolor retro-ocular, fuerte dolor articular e intenso cansancio y en algunos casos petequias y sangrado de encías.

2) ¿Cuáles son las vías de transmisión identificadas hasta el momento?, ¿en qué etapa de la infección y enfermedad se da la mayor posibilidad de transmitir el virus?

La principal vía de transmisión del virus y de la enfermedad es la vectorial, es decir a través de la transmisión biológica del virus desde un mosquito vector a un hospedador vertebrado amplificador. En los sistemas urbanos, el mosquito vector es el *Aedes aegypti* y en algunas ciudades además se suma el *Aedes albopictus*, mientras que el vertebrado hospedador es el humano. El virus en el humano provoca una infección aguda, autolimitada por el sistema inmune y que genera una inmunidad de memoria y neutralizante que protegerá al individuo frente a una futura infección. Durante la fase aguda el virus replica en el sistema circulatorio periférico, generando viremias elevadas con una duración de aproximadamente 5 días, tiempo durante el cual el paciente puede infectar a cualquier mosquito vector que se alimente de su sangre. Una de las claves del éxito para dispersarse y mantenerse en la población humana es que alrededor del 84% de las infecciones nuevas por virus Dengue en el mosquito ocurren durante el inicio de la viremia, previo al comienzo de los primeros síntomas de la enfermedad en el humano. De esta manera es imposible detectar prematuramente la circulación del virus y controlar o predecir la evolución de la epidemia. Sólo el 1% de las infecciones en el mosquito ocurren luego del inicio de los síntomas en el humano.

Cuando el virus ingresa por vía oral al mosquito, infecta la mucosa del intestino, donde se replica, y luego atraviesa la lámina basal del intestino dispersándose por el resto del cuerpo del vector. En esa dispersión, las partículas virales llegan a las glándulas salivales, donde infecta las células de la parte secretora, se replica y se va acumulando en la luz de las glándulas a la espera de ser inoculado en otro hospedador, lo cual ocurre con la próxima salivación durante el acto de alimentación del mosquito (**Figura 2**). El tiempo que le toma al virus desde que ingresa al mosquito y sale por saliva se conoce como *Período de Incubación Extrínseco* y está altamente influenciado por la temperatura ambiental.

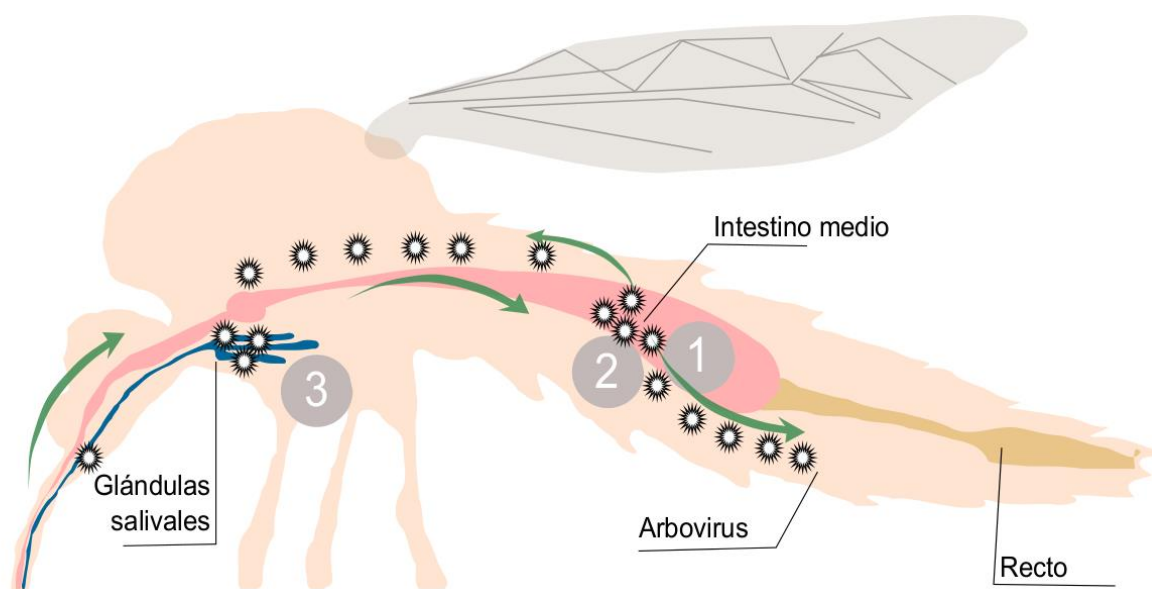


Figura 2. Representación esquemática del proceso de infección por virus Dengue en el mosquito vector *Aedes aegypti*. El virus ingresa por vía oral hacia el intestino del mosquito, allí debe infectar las células de la mucosa y dispersarse hacia el resto del cuerpo atravesando la lámina basal del epitelio intestinal. Su destino final son las glándulas salivales donde replicará y se acumulará en la luz de las glándulas. Con la próxima ingesta sanguínea el virus será inoculado con la excreción de la saliva. El tiempo que demanda este proceso infectivo es conocido como *Período de Incubación Extrínseco*.

En un contexto de cambio climático donde se espera un aumento progresivo de las temperaturas medias, es de esperar un impacto directo en la transmisión de este tipo de enfermedades ya que en un mismo tiempo podremos tener más de un ciclo de replicación y transmisión vectorial del virus, incrementando la dimensión de las epidemias.

El Dengue, al igual que todas las enfermedades provocadas por *Arbovirus* (virus transmitidos por artrópodos), es una zoonosis, es decir una afección humana de origen animal. En el caso del Dengue, su nicho ecológico natural son las selvas tropicales de Asia o quizás de África (como se mencionó, aún no se sabe con certeza su origen), en donde es mantenido por transmisión vectorial entre diversas especies de mosquitos del género *Aedes* y distintas especies de primates no humanos (**Figura 3**).

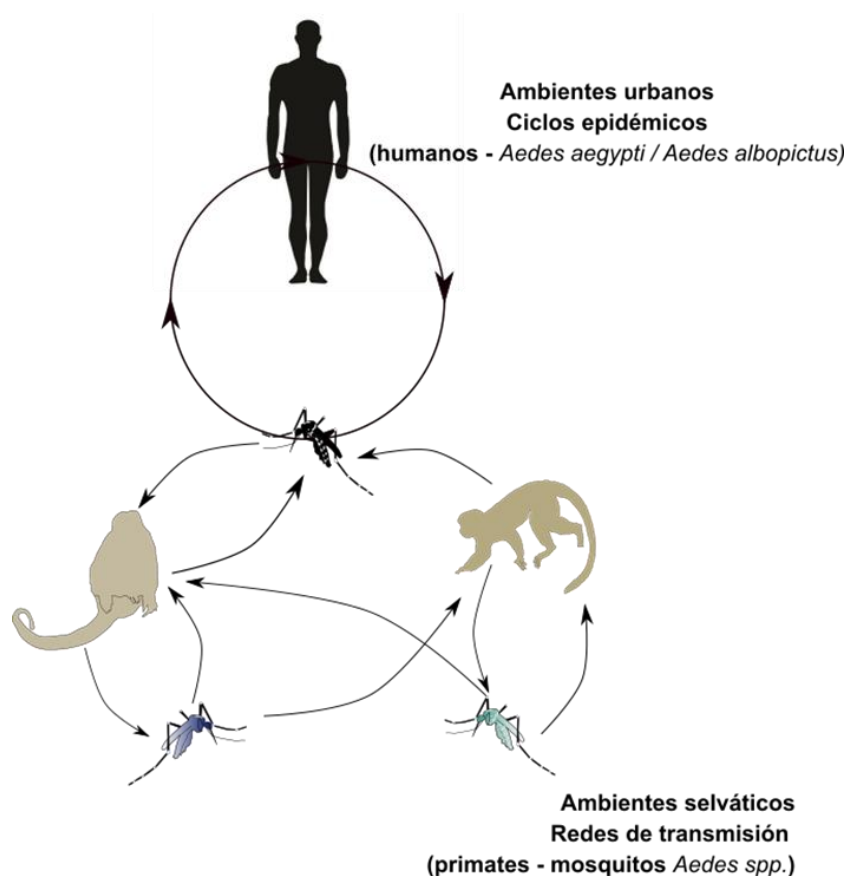


Figura 3. El virus Dengue es mantenido en ambientes selváticos de Asia y Africa por redes de transmisión involucrando diversas especies de mosquitos vectores del género *Aedes* y varias especies de primates no humanos. En el ambiente urbano, el virus circula entre sus vectores *Aedes aegypti* y *Aedes albopictus* y es amplificado por los seres humanos.

Al ser un virus de ARN tiene la potencialidad de mutar y adaptarse a diferentes especies de mosquitos *Aedes* vectores y primates amplificadores dependiendo el ecosistema selvático al que hagamos referencia. Como desde un punto de vista ecológico las ciudades son ecosistemas empobrecidos, el vector, en nuestro país, es *Aedes aegypti* y el hospedador el humano.

3) ¿Qué grupos de personas se encuentran en mayor riesgo de sufrir enfermedad severa?, ¿cuáles son las complicaciones que puede padecer un paciente con Dengue?

Dentro de lo que se considera la especie viral Dengue existen 4 serotipos, designados como Dengue 1 a 4. Si bien los 4 serotipos pertenecen a la misma especie, presentan ciertas diferencias a nivel antigénico y por lo tanto nuestro sistema inmune puede identificar a cada uno de ellos y generar una respuesta de anticuerpos específica a cada serotipo. Sin embargo, al pertenecer a la misma especie también comparten antígenos. Por lo tanto, y especialmente durante los primeros dos años de la infección, los anticuerpos desarrollados contra un serotipo pueden protegernos frente a la infección contra otro serotipo (fenómeno conocido como *pecado original antigénico*). Mediante el análisis epidemiológico y clínico de los casos se observó que cuando una persona se infecta por segunda vez con otro serotipo (infección heterotípica) se provoca una exacerbación de la replicación viral por existencia previa de anticuerpos que se cree podría ser la causa, o al menos explicar en parte, el agravamiento de la presentación clínica de los casos de Dengue severo (permeabilidad vascular, hemorragias). Esta hipótesis se conoce como

ADE (*antibody dependent enhancement* - amplificación dependiente de anticuerpos). En la respuesta inmune desarrollada frente a una infección viral se generan una diversidad de anticuerpos dirigidos contra diferentes epitopes de las proteínas que componen el virus. Algunos de esos anticuerpos, como aquellos que están dirigidos contra la proteína de Envoltura (E), pueden impedir el ingreso del virus a la célula y evitar su replicación. Esos anticuerpos son conocidos como neutralizantes. Ahora bien, además de esos anticuerpos tenemos otros denominados no neutralizantes o sub-neutralizantes, que reconocen al virus pero que no impiden su replicación. Los complejos Virus-Anticuerpos son fácilmente reconocidos por receptores celulares de células presentadoras de antígenos (ejemplo: células dendríticas, macrófagos) que reconocen la región FC de los anticuerpos. De esta manera, en presencia de anticuerpos no neutralizantes una mayor cantidad de partículas virales son ingresadas a las células generando un incremento de la replicación viral. Junto con el aumento de la replicación viral se produce un aumento de la expresión de la proteína NS1 y citoquinas lo que incrementa la permeabilidad vascular y con ello el potencial desarrollo de hemorragias.

Según la clasificación actual de la Organización Mundial de la Salud, existen dos formas clínicas de presentación de la enfermedad: el Dengue clásico o leve y el Dengue grave o severo. La sintomatología del Dengue clásico ya se mencionó al principio. En el Dengue grave la enfermedad inicialmente leve evoluciona a una forma hemorrágica de la infección, donde una cascada de citoquinas, promovida por un aumento de la replicación viral y la sobre-expresión de la proteína NS1, desencadena un aumento de la permeabilidad vascular y la trasvasación del plasma,

generando hemorragias generalizadas. Este cuadro es potencialmente mortal. Las causas asociadas al desarrollo de esta presentación no son del todo conocidas, pero sí se sabe que intervienen factores genéticos del hospedador (paciente), virulencia de la cepa infectante y exposición previa a un serotipo diferente de Dengue. Los niños son más susceptibles a desarrollar permeabilidad vascular que los adultos, mientras que éstos suelen desarrollar hemorragias asociadas a las infecciones heterotípicas con virus Dengue. En cuanto a la resistencia genética en ciertos grupos poblacionales, se ha observado que etnias negras de la región del África sub-sahariana son resistentes a la presencia de síntomas graves debido a un mecanismo de metabolismo lipídico que afecta el proceso de infección celular del virus.

En relación a la edad, las infecciones primarias por virus Dengue en niños son por lo general asintomáticas mientras que son más severas a mayor edad. También se ha observado una interacción entre la edad y el serotipo de dengue infectante. Por ejemplo, en los niños las infecciones por Dengue 1 suelen desencadenar casos levemente graves que requieren hospitalización, mientras que los serotipos 2 y 4 provocan casos leves o inaparentes. Los niños suelen ser particularmente susceptibles a casos graves por reinfección heterotípica. En adultos, las infecciones primarias por Dengue 1 y 3 están asociadas a casos de Dengue clásico mientras que los serotipos 2 y 4 se asocian con infecciones por lo general asintomáticas o leves. En el caso de las infecciones heterotípicas, la severidad de la infección aumenta siendo los niños particularmente susceptibles cuando se da una de las siguientes secuencias de reinfecciones: DENV1-2, 3-2, 4-2, 1-3 y 2-1, y cuando el tiempo entre una

infección y la otra es mayor a los 4 años, siendo mayor el riesgo luego de los 20 años de haberse infectado.

Embarazadas en el primer trimestre, adultos mayores de 70 años, personas con obesidad, diabetes mellitus y cardiopatías representan un riesgo adicional por lo que requieren mayor atención del personal de salud en la evolución de los síntomas y evitar la progresión a Dengue grave. Existen factores que determinan un riesgo social extra como vivir solo, poseer difícil acceso al hospital y vivir en condiciones de pobreza extrema.

El Dengue grave es una complicación potencialmente mortal porque se genera un aumento de la permeabilidad capilar, extravasación de plasma, acumulación de líquidos, dificultad respiratoria, hemorragias graves o falla orgánica. Los signos que advierten de esta complicación se presentan entre 3 y 7 días después de los primeros síntomas y se acompañan de un descenso de la temperatura corporal (menos de 38 °C). Los síntomas que dan sospecha a la evolución hacia Dengue grave son dolor abdominal intenso, vómitos persistentes, vómitos hemorrágicos, respiración acelerada, hemorragias de las encías, fatiga e inquietud. Se cree que un aumento de la replicación viral y sobre-expresión de la proteína NS1 (proteína no estructural 1 del virus) conlleva al aumento de la permeabilidad capilar originando el cuadro hemorrágico. Un subgrupo de casos graves de Dengue denominados como *linfocitosis hemofagocítica*, han sido reportados en Puerto Rico y algunos países de Asia. Esta presentación, que suele ser mortal, está asociada a infección aguda, fiebre, pancitopenia, hepatoesplenomegalia e incremento de ferritina sérica. La mayor parte de estos casos han sido reportados en niños.

Otros cuadros severos, aunque poco comunes, son las encefalitis provocadas por la invasión del Sistema Nervioso Central por el virus. Se desconocen las causas por las cuales ciertas personas desarrollan encefalitis durante la infección por Dengue, pero es de esperar entre los *Flavivirus*, ya que varios de sus miembros tienen un comportamiento neuro invasivo (Zika, Encefalitis Japonesa, Encefalitis de Saint Louis, West Nile).

Como podemos ver, la infección por virus Dengue en humanos genera un abanico de síntomas, algunos de ellos graves, que hacen difícil poder clasificarlos claramente. Es por esto que la OMS ha cambiado la nomenclatura en los síndromes simplificando el antiguo sistema de Dengue Clásico, Dengue Hemorrágico y Síndrome de Choque por Dengue a la clasificación actual en dos generales: Dengue clásico y Dengue grave.

4) ¿Nos encontramos frente a una epidemia de Dengue?, ¿cuáles son las zonas más afectadas en nuestro país y cuál es la situación en Córdoba?

A la semana epidemiológica 16 de 2020, según el [Boletín Epidemiológico Integrado Nro. 494](#) del Ministerio de Salud de la Nación, el número acumulado de notificaciones para el período de actividad arboviral (2019-2020) es entre 6 y 8 veces mayor al notificado para los dos últimos períodos (2018-2019 y 2017-2018). Hasta la semana epidemiológica 16 se habían notificado un total de 52.594 casos sospechosos de Dengue u otras arbovirosis, de los cuales se confirmaron 22.320 casos autóctonos. En la presente epidemia se registra la circulación de 3 serotipos de virus Dengue, correspondiendo el 69% de los casos a DEN1, 29% a DEN4 y 2%

a DEN2. La región más afectada es el Centro del país con un total de 11.878 casos confirmados (53% del total), siendo CABA y Buenos Aires las regiones con mayor número de casos (**Figura 4**). En cuanto a la incidencia de la enfermedad en relación al número de habitantes las provincias de Misiones (236,5 casos por cada 100 mil habitantes), Jujuy y La Rioja son las más afectadas. En la provincia de Córdoba se han notificado 5.565 casos de los cuales 1.096 fueron confirmados como casos autóctonos (5% del total de casos confirmados a nivel Nacional) y se registra circulación de los serotipos DEN1 y DEN4.

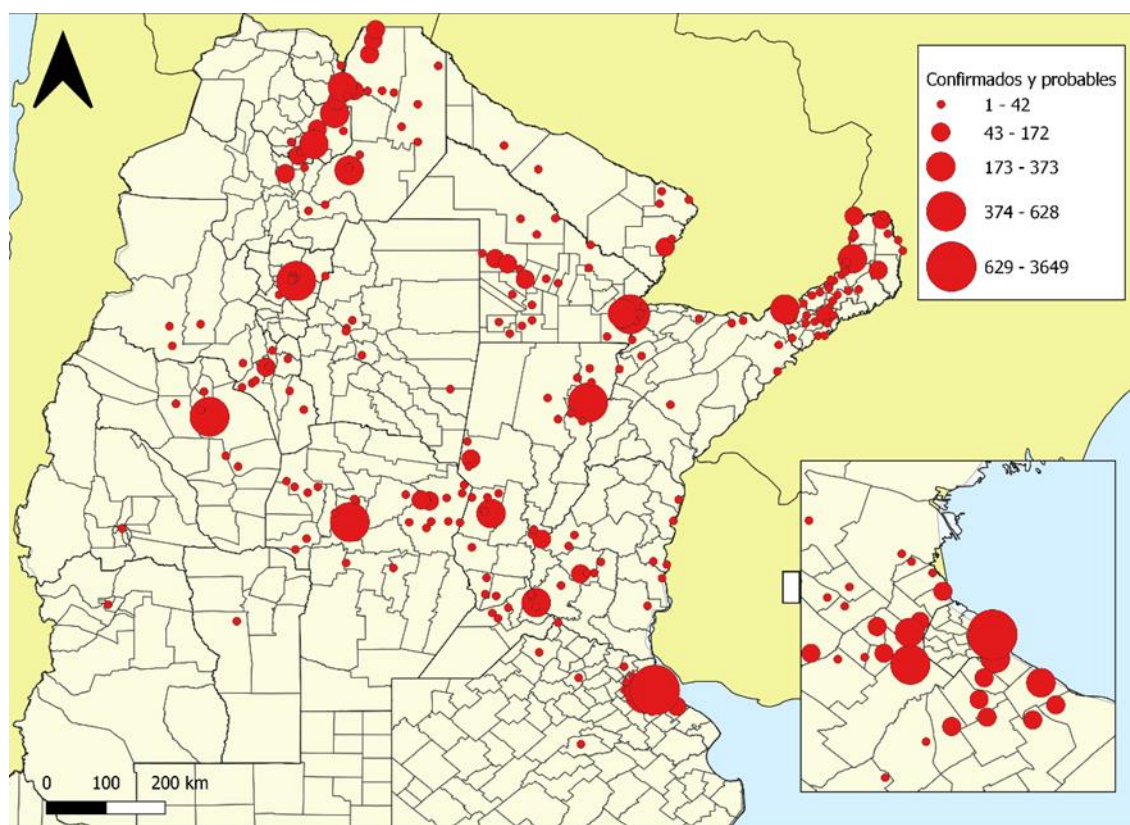


Figura 4. Distribución del número de casos probables y confirmados de Dengue en Argentina registrados desde la semana epidemiológica SE 31/2019 a SE 15/2020. Mapa tomado del Boletín Epidemiológico Nacional Nro. 494. SE16/2020 del Ministerio de Salud de la Nación. Fuente: https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/biv_494_se16.pdf

5) ¿Por qué el Dengue antes no era un problema en nuestra ciudad y desde hace unos años sí lo es?

Una de las principales causas de la re-emergencia del Dengue en nuestra ciudad es la reinfestación de los ambientes urbanos por el mosquito vector *Aedes aegypti*. En la década del 50, con una fuerte presencia estatal y campañas organizadas por la Organización Panamericana de la Salud se implementó un programa de exterminio del *Aedes aegypti* basado en el control químico, impulsado principalmente por las epidemias de Fiebre Amarilla y Dengue que afectaban gravemente a los países latinoamericanos. Argentina certificó la eliminación del mosquito en la década del ´70, ingresando a una nueva etapa y flexibilizando los programas de control (básicamente se retiró el apoyo económico a las acciones de vigilancia y control). Para fines de la década del ´80 se registra el reingreso del vector en el norte de Argentina y desde entonces ha continuado dispersándose en todo el país. En la actualidad, gracias al incremento de las temperaturas promedio y al intercambio activo del comercio de bienes y servicios, la distribución de este mosquito alcanza latitudes sureñas como por ej. General Acha (La Pampa).

En Córdoba desde hace décadas se registran tasas de infestación tan elevadas que permiten la transmisión epidémica del virus. Lo que aún no se registra en nuestra provincia es el establecimiento endémico del virus, pero debido al incremento del turismo en áreas endémicas como Brasil, Paraguay y Bolivia, el ingreso del virus se hace frecuente cada año. Hasta el momento, todos los brotes epidémicos por Dengue que se registraron en Córdoba se han iniciado por la reintroducción del virus a nuestro territorio. Córdoba tiene clima templado, y si bien los huevos del

mosquito resisten las temperaturas invernales, los adultos no y por lo tanto se corta la transmisión vectorial y el mantenimiento del virus. Lo mismo ocurre en Argentina, donde por el momento no se registra una actividad persistente del virus a lo largo del año, ni siquiera en sus regiones subtropicales, necesitando de la re-introducción anual del virus. Sin embargo, esta situación debería ser analizada mediante investigaciones orientadas a determinar el estado endémico de este virus en las regiones subtropicales de nuestro país.

6) ¿Cuáles considera que son las causas por las que este año hay más casos de Dengue?

Para que ocurra una epidemia de cualquier *Arbovirus* se deben sincronizar varios elementos que involucran: *i)* la presencia del virus, *ii)* la presencia, abundancia, densidad del mosquito vector, *iii)* abundancia del hospedador y *iv)* contacto del vector con el hospedador, asumiendo que alguno de los dos está infectado con el virus para iniciar el ciclo de amplificación y transmisión. En lugares como Córdoba donde el virus aún no es endémico se suma otra variable que es la introducción del virus, siendo relevante determinar cómo, dónde y cuándo se produce. A la vez hay una diversidad de factores que influyen sobre estos elementos, que van desde la disponibilidad y densidad de criaderos para el mosquito vector, pasando por las condiciones climáticas (temperatura, humedad, presión atmosférica, precipitaciones) que determinan su abundancia y comportamiento, y aquellas que afectan el comportamiento del humano que incluyen factores sociales, comportamentales e incluso económicos (¿dónde, cómo y cuándo podemos vacacionar?). Haciendo un análisis muy

personal de las causas de esta epidemia creo que está altamente influenciada por el contexto regional actual. Cabe mencionar que en el período 2019-2020 se registró la epidemia de Dengue más grande en la historia para la región de las Américas con un total de 3.139.335 casos confirmados, de los cuales el 71% (más de 2 millones de casos) se registraron en nuestro país vecino Brasil. Probablemente un mayor número de turistas argentinos vacacionaron en Brasil y muchos de ellos han introducido el virus al país, siendo los responsables involuntarios del inicio de la epidemia.

7) ¿Cuáles son las medidas preventivas principales para la población general, con miras a disminuir y ralentizar la circulación de este virus?

Las medidas preventivas más eficaces continúan siendo controlar las poblaciones del mosquito vector y evitar la exposición a su picadura. En este sentido se plantea la necesidad de implementar Sistemas Integrales de Control del Vector en los que intervengan diferentes metodologías aplicadas al control químico, físico y biológico del mosquito como también la educación. Con respecto a las medidas preventivas orientadas a evitar la exposición al vector, lo ideal es vestir ropa de colores claros que cubra el cuerpo cuando se realicen actividades al aire libre, uso de repelentes, telas mosquiteras en casas y cunas de bebé. Y lo más básico es impedir la cría domiciliaria del mosquito vector.

Aquí considero importante remarcar algunas características esenciales de la biología del *Aedes aegypti* para evitar su exposición: es

un mosquito netamente urbano y domiciliario, está donde está el hombre porque el hombre le permite estar y genera todas las condiciones ideales para su establecimiento, tiene una fuerte predilección alimentaria por el humano, es un mosquito de hábitos diurnos registrando su mayor actividad de búsqueda de alimento temprano por la mañana y al atardecer. Por otro lado, los huevos del mosquito representan su estado de resistencia al frío y a la sequía por lo que debemos eliminar los huevos que se encuentran pegados en las paredes de los recipientes donde el mosquito cría.

8) *¿Qué acciones se deberían promover a largo plazo para disminuir la circulación del virus y evitar brotes? En el caso específico de Córdoba, ¿qué acciones podrían realizarse para no tener tantos casos el año que viene?*

Desde una perspectiva ética-ambiental, las medidas de prevención deben estar enfocadas en las actividades de eliminación de los criaderos del mosquito *Aedes aegypti*, que como ya sabemos son cualquier recipiente que junte agua y donde la hembra puede depositar los huevos en sus paredes (tanques de agua, cubiertas de automóviles en desuso, cacharros, floreros, macetas en desuso, tapas, etc.). Las actividades de descacharrado requieren de un compromiso comunitario y de una organización gubernamental, en la cual deben intervenir los diferentes estamentos o jurisdicciones. Un aspecto clave en estos programas es la educación de la población por lo que es importante incluir esta temática en la currícula escolar.

El control del Dengue como toda otra enfermedad viral transmitida por *Aedes aegypti* (Fiebre Amarilla, Chikungunya y Zika) es algo paradójico, por lo simple, pero a la vez difícil. Conociendo su ecología, son virus que poseen un ciclo de transmisión muy simple, compuesto por un vector y un hospedador. Lamentablemente, combatir el vector requiere cambiar los hábitos comportamentales del humano y eso es algo particularmente difícil de lograr. Además, requiere de nuestro compromiso activo en la eliminación de criaderos. Quizás nos cueste tanto porque estamos muy acostumbrados a que los problemas de salud sean resueltos desde un abordaje terapéutico, asumiendo una posición pasiva a la hora de promover nuestra salud.

9) *¿Son necesarias y efectivas las campañas de fumigación?, ¿cómo deben realizarse para maximizar su efectividad?*

Según los lineamientos de la Organización Mundial de la Salud sobre la implementación de las fumigaciones (técnicamente son pulverizaciones), las mismas deben realizarse una vez confirmada la circulación del virus. En primer lugar, se comienza con la fumigación focal en un radio de 8 manzanas a la redonda del caso confirmado de Dengue. Si la distribución del virus es dispersa y se registra un escenario de epidemia, se implementa la fumigación espacial del área afectada. La aplicación del insecticida se debe realizar mediante la implementación de máquinas de UBV (Ultra Bajo Volumen). Este tipo de fumigación genera un tamaño de gota sumamente pequeño que permite que el insecticida permanezca en el aire mucho más tiempo en comparación al rociado normal. Desconozco si todas las fumigaciones actuales se están realizando con este tipo de

maquinaria que suele ser muy cara, pero frecuentemente no se llevan a cabo de manera adecuada. Por otro lado, el insecticida debe contactar al mosquito y éste se encuentra en el interior de las viviendas, por lo que, para aumentar la eficacia, las viviendas deben estar abiertas para permitir el ingreso del insecticida. De nada sirve fumigar desde la calle y que las casas se encuentren cerradas.

Recordemos que la fumigación se realiza para controlar el estado adulto del mosquito, pero no afecta a los huevos, larvas y pupas que dependen del agua para su desarrollo. En un contexto epidémico las pulverizaciones deben realizarse cada 2 a 3 días aproximadamente (en función de la temperatura ambiente) para controlar las nuevas generaciones de adultos y no solamente una vez, como suelen realizarse.

10) ¿Se dispone de una vacuna que confiera protección contra el Dengue? En caso negativo, ¿hay perspectivas de que se dispondrá de una en el corto o mediano plazo?

La primera vacuna contra el dengue —Dengvaxia® (CYD-TDV), desarrollada por Sanofi Pasteur— fue aprobada en diciembre de 2015 y hasta ahora su comercialización ha sido autorizada en 20 países para ser utilizada en personas de 9 a 45 años residentes en zonas endémicas. En abril de 2016 la OMS publicó una recomendación condicional sobre su uso en zonas en las que el dengue es de alta endemicidad (seroprevalencia del 70% o más en personas mayores a 9 años de edad). En noviembre de 2017 se publicaron los resultados de un nuevo análisis para determinar retrospectivamente el estado serológico al momento de la vacunación.

Dichos resultados revelaron que el grupo de participantes en el ensayo que eran seronegativos en el momento de la vacunación tenían mayor riesgo de padecer dengue grave y hospitalizaciones por dengue que los participantes no vacunados. Filipinas, uno de los países que autorizó la aplicación de Dengvaxia®, dió marcha atrás al observar un aumento de casos de dengue grave principalmente en niños de 9 años. Argentina no recomendó la aplicación de la vacuna al considerar que no es un país con alta prevalencia de infección. Según la OMS, la vacunación debe formar parte de una estrategia integrada de prevención y control del dengue, y sigue siendo necesario aplicar otras medidas preventivas, como un control eficaz y prolongado de los vectores. Estén vacunados o no, los pacientes deben buscar rápidamente atención médica en caso de que presenten síntomas de Dengue.

En la actualidad existen alrededor de 15 vacunas candidatas, dos de ellas TDV (DENVax - Takeda Pharmaceutical) y TDV 003/005 (TetraVax-DV - Instituto de Salud de los EE. UU. de América), son a virus vivo atenuado y ya se encuentran en Fase III de ensayos clínicos.

11) ¿Existe un tratamiento antiviral específico y efectivo contra esta enfermedad?

No existen tratamientos antivirales específicos contra esta enfermedad. Todo tratamiento que existe es de soporte y sintomático en función de la evolución del cuadro. Para disminuir la mortalidad de la enfermedad es clave la atención médica y por ende tener un sistema sanitario con una fuerte vigilancia epidemiológica, rápida detección de

casos y RRHH altamente capacitados en el manejo de este tipo de enfermedades desatendidas.

12) ¿A qué responde la estacionalidad del Dengue?, ¿cómo influyen las temperaturas medias del otoño/invierno en el curso de un brote de Dengue?

La estacionalidad del Dengue en las regiones templadas responde a la incapacidad de los mosquitos vectores para regular su temperatura corporal. Aún más, todos los mosquitos requieren de una temperatura ambiental mínima para poder activar su mecanismo de aleteo. Esa temperatura es conocida como *temperatura de vuelo*, por debajo de la cual están imposibilitados de volar al no poder activar los músculos encargados de mover las alas. En el caso de *Aedes aegypti*, al tratarse de un mosquito originario de zonas tropicales, esa temperatura de vuelo es alrededor de los 14 °C. Es decir, por debajo de esa temperatura los mosquitos no pueden volar ni alimentarse. Si observamos bien, con los primeros fríos los mosquitos desaparecen pero en días donde las temperaturas diurnas sobrepasan los 14 °C, podremos encontrar nuevamente hembras adultas en vuelo.

Cuando las temperaturas continúan bajando ya se comienza a registrar una mortalidad de los adultos y de las larvas y las poblaciones disminuyen notablemente, generando la interrupción de la transmisión vectorial del virus. Sin embargo, los huevos de *Aedes aegypti*, que son depositados en las paredes de los recipientes de cría, pueden soportar las temperaturas invernales inclusive bajo cero, asegurando su permanencia al año siguiente.

13) ¿Cuál es la definición de caso sospechoso de Dengue y cómo se debe actuar ante tal situación?

Según el Ministerio de Salud de la Nación se considera caso sospechoso de Dengue a cualquier paciente de cualquier edad y sexo que resida o haya viajado a un área endémica, o con transmisión activa de Dengue, que presente fiebre de menos de 7 días de evolución, sin afección de las vías aéreas superiores ni otra etiología definida, acompañada de dos o más de los siguientes signos o síntomas: anorexia y náuseas, erupciones cutáneas, cefalea y/o dolor retro-ocular, malestar general, mioartralgias, leucopenia, plaquetopenia, petequias o prueba del torniquete positiva, diarrea, vómitos.

En el caso sospechoso se pueden observar ciertos síntomas de alarma que pueden derivar en un caso de Dengue grave:

- dolor abdominal intenso
- vómitos persistentes
- derrame seroso (en peritoneo, pleura o pericardio) detectado por clínica, por laboratorio (hipoalbuminemia) o por imágenes (ecografía de abdomen o Rx de tórax)
- sangrado de mucosas
- somnolencia o irritabilidad
- hepatomegalia
- incremento brusco del hematocrito concomitante con rápida disminución del recuento de plaquetas

Si el paciente no presenta signos de alarma, ni presenta condiciones de salud concomitantes ni riesgo social, puede ser tratado de manera ambulatoria. En caso contrario debe ser hospitalizado.

14) ¿Sobre qué muestras se realiza el diagnóstico de laboratorio y que métodos se utilizan?, ¿cuándo es fundamental el diagnóstico de laboratorio?, ¿están al alcance de cualquier laboratorio de análisis clínicos?, ¿qué parámetros de laboratorio clínico se ven frecuentemente alterados y pueden aportar a la sospecha de caso?

El Dengue es una enfermedad de notificación obligatoria y frente a un caso sospechoso se debe completar una [ficha epidemiológica correspondiente a Síndrome Febril Agudo Inespecífico \(SFAI\)](#). Todo caso con SFAI debe ser notificado en el módulo C2 del Sistema Nacional de Vigilancia de la Salud de manera agrupada y de manera individual en el [SIVILA](#) (Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica por Laboratorios de Argentina).

Para la confirmación de un caso sospechoso de dengue es necesario el diagnóstico de laboratorio dependiendo del contexto epidemiológico de la región.

En caso de no existir brote epidémico de Dengue la confirmación requiere de técnicas de laboratorio y dependerá de cuándo fue tomada la muestra:

-Si la muestra fue tomada antes de los 5 días del inicio de los síntomas se puede realizar aislamiento del virus en cultivos celulares y/o detección molecular del genoma viral en muestras de suero y/o tejidos. En

caso de obtener resultado positivo por alguna de estas técnicas, la infección queda confirmada. Si dan negativo, la infección no debe ser descartada, ya que al tratarse de una infección con viremia fugaz, el *clearence* viral puede ocurrir rápidamente (y las técnicas directas de detección del virus no ser efectivas), por lo que deben realizarse pruebas de detección de anticuerpos antes de descartar la infección en muestras posteriores a los 5 días de evolución.

-Si la muestra es tomada luego de los 5 días de iniciados los síntomas se realiza detección de IgM específica mediante ELISA. Si el resultado es negativo, el caso es negativo. Si el resultado es positivo, la infección debe confirmarse (ya que existen cruces serológicos con otros *Flavivirus*) mediante la prueba de neutralización viral, para lo que se solicita una segunda muestra (luego de 10 ó 15 días) con el objeto de detectar seroconversión (aumento de 4 veces o más en el título de anticuerpos neutralizantes, o pasaje de resultado negativo a positivo).

Si se trata de un área en la que transcurre un brote de Dengue, el diagnóstico de laboratorio no se realiza con fines de manejo de pacientes, sino que se realiza para la vigilancia epidemiológica. En este contexto epidemiológico toda persona con cuadro clínico compatible con Dengue y nexa epidemiológico constituirá un caso positivo a los fines de su tratamiento y sólo un porcentaje pequeño de casos se confirmará por laboratorio con fines de vigilancia. El algoritmo de confirmación es similar al utilizado en ausencia de brote epidémico, con la salvedad que la detección de IgM confirmará el caso si la muestra fue tomada luego de los 5 días de iniciados los síntomas.

Las técnicas implementadas en el diagnóstico directo de laboratorio incluyen:

- aislamiento viral en células VERO o C6-36
- detección molecular del ARN viral mediante RT-Nested PCR o qRT-PCR
- detección de antígeno NS1

En el diagnóstico indirecto se utilizan:

- ELISA para la detección de IgM
- neutralización viral bajo agarosa en células VERO para la detección de anticuerpos neutralizantes.

La mayoría de estas técnicas se desarrollan *in-house* a excepción de los *kits* de detección de antígeno NS1, ELISA IgM y qRT-PCR, que pueden estar disponibles comercialmente.

15) ¿Cuáles son los centros de referencia locales y nacionales para la realización del diagnóstico?

Existe un Sistema Nacional de Vigilancia de Febriles que es centralizado a nivel nacional por la red de Laboratorios del [ANLIS](#). El Centro Nacional de Referencia para las enfermedades virales de transmisión vectorial es el [Instituto Nacional de Enfermedades Virales Humanas "Dr. Maiztegui"](#). En la provincia de Córdoba, como en todas las provincias, el área encargada del diagnóstico corresponde a las Direcciones de Epidemiología. En la Provincia de Córdoba, es el

Laboratorio Central quien recolecta las muestras y realiza algunas técnicas de laboratorio para avanzar en el diagnóstico confirmatorio.

16) ¿Es suficiente el diagnóstico clínico?, ¿en qué casos?

El diagnóstico clínico es suficiente siempre y cuando exista un escenario de brote epidémico. Como se expresa en la pregunta anterior, en un contexto epidémico, solo un porcentaje de los casos sospechosos serán confirmados por laboratorio con fines de vigilancia epidemiológica.

17) Dada la situación epidemiológica actual, ¿se han registrado casos de co-infección por Dengue y SARS-CoV-2?

Desconozco si en Argentina existen casos de co-infección entre los virus Dengue y SARS-CoV-2, como también desconozco si se están realizando ambas detecciones en los pacientes. Considerando que el área con mayor reporte de casos de COVID-19 y de Dengue es el AMBA, es altamente probable que alguna co-infección pueda ocurrir. Que sea detectada será otra historia. Tengamos en cuenta que el algoritmo para confirmación de casos en contexto epidémico de Dengue no requiere la realización de laboratorio en casos sospechosos por lo que difícilmente se pueda detectar co-infección, salvo que se realice un estudio enfocado a tal objetivo.

En otras regiones del mundo donde el virus Dengue es hiperendémico, principalmente Asia, se han registrado 3 casos de infección con SARS-CoV-2, que fueron confundidos con Dengue por

presentar sintomatología compatible y laboratorio falso positivo. Tengamos en cuenta que países como Ecuador y Brasil con una alta carga de infecciones por SARS-CoV-2 también registran el mayor número de enfermos por Dengue por lo que muy probablemente estas co-infecciones ocurran, pero no se estén detectando.

18) ¿Es razonable pensar que el distanciamiento social preventivo y obligatorio impuesto en el contexto de la pandemia por SARS-CoV-2 puede inducir un sub-registro de los casos de Dengue, principalmente respecto de los casos moderados a leves?

El sub-registro puede esperarse, en parte por la falta de interés de los pacientes con síntomas leves de asistir a centros de salud por riesgo de infectarse con SARS-CoV-2 y por otro lado, por transferencia de RRHH del sistema de salud a la atención de enfermos de COVID-19. Tengamos en cuenta que incluso en situaciones normales, las personas con síntomas leves y moderados por virus Dengue (fiebre, dolor de cabeza, dolor retro-ocular) no asisten al médico a tiempo como para realizar un buen diagnóstico. Por lo tanto, en una coyuntura como la presente, con más razón es esperable un sub-registro de casos.

19) ¿Cuáles son las características clínicas que comparten las enfermedades causadas por estos dos virus?

En cuanto a características clínicas, ambas infecciones pueden provocar fiebre elevada, dolor de cabeza y dolores articulares, siendo la fiebre el síntoma que más puede confundirse y compartirse entre ambas

infecciones virales. También se ha visto que SARS-CoV-2 puede generar algún tipo de erupción o rash y confundirse con Dengue.

20) Una publicación reciente ([Yan y col., The Lancet Infect Dis, 2020](#)) ha reportado casos de falsos positivos para Dengue por tests serológicos rápidos, que luego fueron confirmados como SARS-CoV-2. ¿Se sabe cuál es la causa y el alcance (frecuencia) de este tipo de situaciones?

No existen por el momento estudios orientados a detectar las coinfecciones y las interacciones entre estos virus por lo que no se sabe qué tan frecuentes pueden ser. La realización del diagnóstico de una infección por *Flavivirus* mediante técnicas serológicas es engorrosa y requiere detectar seroconversión en muestras agudas y convalecientes con la técnica de neutralización para su confirmación. En países donde existe la circulación de más de un *Flavivirus* aumentan las probabilidades de infecciones múltiples en personas y eso conlleva a una respuesta inmune heterotípica que es detectada por estos kits rápidos como falsos positivos, tratándose de un cruce serológico. Las técnicas serológicas como ELISA, IFI e inmunocromatografía, suelen tener alta sensibilidad y baja especificidad justamente por la presencia de cruces serológicos entre miembros del género *Flavivirus*.

La neutralización es la técnica *gold standard* para el diagnóstico de muchas infecciones virales, particularmente en *Flavivirus*, y requiere de personal altamente capacitado y un equipamiento de alta complejidad al necesitar de manipulación de virus y mantenimiento de cultivos celulares.

Lamentablemente, esto hace que no sea una técnica que pueda implementarse en cualquier laboratorio.

21) ¿Sería recomendable que ante todo caso sospechoso de infección por SARS-CoV-2, se realice el test para ambos virus (Dengue y SARS-CoV-2) en zonas geográficas afectadas por el actual brote de Dengue?, ¿cuál es la recomendación al respecto en nuestro medio?

Considerando la faltante de reactivos y kits para el diagnóstico molecular de COVID-19 y sin existir una notificación sobre el impacto negativo en las co-infecciones, en un análisis de costo-beneficio probablemente no sea recomendable realizar el diagnóstico simultáneo.

No existen recomendaciones al respecto, por el momento, probablemente porque no se lo identifica como un problema y la prioridad ahora es poder manejar la pandemia, evitar el colapso del sistema de salud, evitar el colapso de las economías a causa de las medidas preventivas de aislamiento social y cuarentena.

Bibliografía:

Boletín Epidemiológico Nacional. https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/biv_494_se16.pdf

Organización Mundial de la Salud. Dengue y Dengue grave. Sala de prensa e información <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/dengue-and-severe-dengue>

Enfermedades infecciosas: DENGUE. Guia para el equipo de salud. Cuarta edición. 2015. Dirección de Epidemiología. Ministerio de Salud de la Nación. Presidencia de la Nación. ISSN 1852-1819. <http://www.msal.gob.ar/images/stories/bes/graficos/0000000062cnt-guia-dengue-2016.pdf>.

GIMA. Grupos de Investigacion sobre Mosquitos en Argentina. <https://mosquitosargentina.wordpress.com>.

Dengue: Status of current and under-development vaccines. Redoni M, Yacoub S, Rivino L, Giacobbe DR, Luzzati R, Di Bella S. Rev Med Virol. 2020 Feb 26:e2101. doi: 10.1002/rmv.2101.

Recent advances in understanding dengue. Halstead S. F1000Res. 2019 Jul 31;8. pii: F1000 Faculty Rev-1279. doi: 10.12688/f1000research.19197.1.

Cross-Reactive Immunity Among Flaviviruses. Rathore APS, St John AL. Front Immunol. 2020 Feb 26;11:334. doi: 10.3389/fimmu.2020.00334.

Dengue Antibody-Dependent Enhancement: Knowns and Unknowns. Halstead SB. Microbiol Spectr. 2014 Dec;2(6). doi: 10.1128/microbiolspec. AID-0022-2014.

Dengue. Guzman MG, Harris E. Lancet. 2015 Jan 31;385(9966):453-65. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60572-9.