



**ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA
(BUENOS AIRES)**

DECLARACIÓN SOBRE DENGUE: LA NUEVA/VIEJA EPIDEMIA

DEFINICIÓN

El dengue es una enfermedad infecciosa aguda, producida por un flavivirus y transmitida por la hembra del mosquito *Aedes aegypti*. Su presentación clínica varía desde una infección sin enfermedad manifiesta (formas asintomáticas con conversión serológica), síndrome febril indiferenciado, dengue clásico, dengue hemorrágico o dengue con shock. Se incluye dentro de los diagnósticos diferenciales de los síndromes febriles agudos. Este grupo de enfermedades se caracterizan por ser autolimitadas, no supurativas, no granulomatosas y no evolucionan a la cronicidad, con restitución *ad integrum* o letalidad. Tienen un curso bifásico (concepto patogénico, con una fase prodrómica inespecífica, con viremia y una fase de estado caracterizada por la aparición de los anticuerpos específicos, primero de tipo IgM y luego reemplazados por los de tipo IgG) y un amplio espectro etiológico (virus, bacterias, parásitos). En la actualidad el dengue se considera el mayor problema de salud pública del continente americano.

ETIOLOGÍA

El virus del dengue pertenece a la familia *Flaviviridae*. En la transmisión de los flavivirus (antes arbovirus: *artropod born*) intervienen vectores: mosquitos o garrapatas, además de los reservorios animales que convierten la mayoría de las enfermedades por flavivirus en zoonosis. Una de las excepciones es el dengue en el que el único hospedero conocido es el hombre.

Existen cuatro serotipos de virus del dengue: tipo 1 (DEN 1), tipo 2 (DEN 2), tipo 3 (DEN 3) y tipo 4 (DEN 4). La infección por alguno de los serotipos no produce inmunidad protectora cruzada, por lo cual la reinfección por otro serotipo es posible y además condicionaría la aparición del dengue hemorrágico. La glicoproteína no estructural NS1 se relaciona con la respuesta inmune específica de serotipo. La detección de este antígeno NS1 se utiliza para el diagnóstico precoz y rápido de la enfermedad.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En un gran número de casos la infección suele ser asintomática. El dengue clásico es una enfermedad febril aguda acompañada de cefalea, dolores musculares y articulares y exantema. El período de incubación es de 4 a 7 días. El comienzo es brusco, con hipertermia que a veces responde poco a los antitérmicos. La cefalea retroorbitaria (dolor por detrás de los ojos) es muy intensa y se acompaña de fotofobia y mialgias (dolores musculares) en miembros y raquis lo que conduce a una marcada postración con adinamia, astenia y frecuentes mioartralgias. La denominación centroamericana de fiebre "quebrantahuesos" define bien la sintomatología. La escasa relevancia de la afectación de la vía aérea, lo diferencia de la infección por los virus de la influenza, parainfluenza y otros virus



**ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA
(BUENOS AIRES)**

respiratorios (COVID19). Durante este período, que coincide con la viremia, el paciente presenta un exantema congestivo y generalizado que puede ser muy fugaz. Algunos pueden presentar manifestaciones digestivas, como náuseas, vómitos y dolor abdominal de carácter leve, que coinciden con el compromiso hepático leve a moderado y que ceden alrededor del quinto día. La fiebre cede aproximadamente a los cinco días de comenzado el cuadro. En algunos enfermos, posteriormente, se presenta un exantema morbiliforme, pruriginoso, que afecta el tronco y los miembros incluyendo palmas y plantas. Con este exantema suele recrudecer la temperatura y pueden comprobarse pequeñas adenopatías de distribución universal. El exantema dura pocos días al igual que la fiebre. El hemograma en el dengue clásico es variable: leucopenia con linfomonocitosis, trombocitopenia variable y transitoria. Este descenso de plaquetas no debe confundirse con el dengue hemorrágico. Finalmente, el paciente entra en una convalecencia prolongada, caracterizada por astenia, cefalea y mialgias residuales, que puede durar meses, en especial la astenia. En estos pacientes debe indicarse el reposo con controles diarios, hidratación abundante y analgésicos/antipiréticos como paracetamol. Se contraindican el AAS y el ibuprofeno.

El dengue hemorrágico y el dengue con shock se caracterizan por los fenómenos hemorrágicos y el shock hipovolémico (pérdida del líquido que se encuentra dentro de los vasos al espacio intersticial perivascular) debido al aumento de la permeabilidad vascular y la extravasación de plasma. Este escenario clínico obliga a la internación de los pacientes para un adecuado control y tratamiento.

Es posible que estos pacientes hayan padecido una infección previa (meses o años atrás) por un serotipo de virus distinto. Los primeros días de enfermedad son indistinguibles del dengue clásico. Con la defervescencia de la temperatura, alrededor del quinto día, el paciente refiere dolor abdominal intenso, náuseas, vómitos y se percibe un deterioro progresivo del sensorio (compromiso neurológico). Es el síndrome de alarma que indica la necesidad de solicitar un recuento de plaquetas. Un recuento de plaquetas menor a $100.000/\text{mm}^3$, junto con el síndrome de alarma, obligan al seguimiento atento del paciente en un medio hospitalario. En estos casos se realiza el control del hematocrito, en forma periódica, para evaluar la pérdida plasmática por extravasación capilar. Un aumento del hematocrito indica hemoconcentración por la pérdida de plasma, lo que constituye un signo de suma gravedad que preanuncia el shock hipovolémico. Aparecerán hemorragias en forma de síndrome purpúrico, equimosis, epistaxis, hemorragia gingival, hematemesis, melena y hemorragias en los sitios de venopuntura. La extravasación de plasma con hipovolemia grave no se produce en todos los pacientes con dengue hemorrágico. La recuperación del estado hipovolémico suele ser rápida al cesar los acontecimientos patogénicos que llevaron a la extravasación, siempre que medie un tratamiento de sostén adecuado (aporte de líquidos y electrolitos por vía intravenosa). Las causas de muerte son el shock, las hemorragias masivas y las sobreinfecciones.



ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA (BUENOS AIRES)

ESTADO ACTUAL DE LA EPIDEMIA

Hasta el momento, se han identificado 3 serotipos del virus circulando en Argentina, con predominio de **DEN-2**, seguido de **DEN-1** y algunos pocos casos de **DEN-3**.

DENV-1: Es el que actualmente circula en mayor proporción en la región de las Américas. Este genotipo ha sido el prevalente en todo el continente americano.

DENV-2: La introducción en América fue detectada en el año 2019 en Perú y posteriormente en 2021 se reportó un caso de este genotipo en Brasil. Desde el año 2023, es el genotipo prevalente en la región de las Américas. En el primer trimestre de 2023, se dio la introducción de este genotipo en nuestro país.

DENV-3: Recientemente se ha identificado la introducción de este nuevo genotipo en el país y en la región. La circulación de DENV-3 en éste período 2023/2024 solo fue reconocida en una zona limitada y con un bajo número de casos, pero marca el riesgo de introducción y dispersión de un nuevo serotipo al país.

En la actual situación epidemiológica, todos los casos sospechosos de dengue deben ser estudiados por laboratorio para confirmar o descartar la infección, de preferencia a través de métodos directos en muestras tempranas (ELISA NS1 o PCR). En zonas sin circulación viral confirmada, se consideran casos de dengue a aquellos que cuentan con la confirmación por laboratorio. En zonas con circulación viral, se incluyen todos los casos con laboratorio positivo y todos los casos clasificados como casos de dengue por criterios clínicos y epidemiológicos.

PREVENCIÓN

El contagio sólo se produce por la picadura de los mosquitos infectados, nunca de una persona a otra. Las personas infectadas poseen el virus en el torrente sanguíneo (viremia) desde 1 día antes y hasta 5 o 6 días posteriores a la aparición de la fiebre. Acerca de la prevención, la mejor forma de luchar contra el dengue es eliminar todos los criaderos de mosquitos tanto dentro como fuera de la casa, ya que es allí donde las hembras depositan sus huevos. Del mismo modo, resulta importante la utilización de métodos de aislamiento vectorial como repelentes, espirales, tabletas y mosquiteros.

VACUNA

En abril de 2023 la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) de Argentina autorizó el uso de la vacuna contra el dengue TAK-003, conocida como QDENGGA. Ha sido desarrollada para todas las personas mayores de 4 años y hasta los 60 años, hayan cursado o no previamente la enfermedad, y ya se encuentra disponible para su uso. Es una vacuna a virus vivos atenuados a partir del serotipo DENV-2 al que se añade el ADN de los otros 3 serotipos para ampliar la cobertura. La vacuna contra el dengue es eficaz y segura y resultó bien tolerada en sujetos de entre 4 y 60 años, en forma



**ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA
(BUENOS AIRES)**

independiente del sexo, edad y condición serológica basal frente a dengue. Los resultados del estudio TIDES mostraron una disminución del 84% de las hospitalizaciones por dengue y una reducción del 61% los casos de dengue sintomático. Además, a los 12 meses de la aplicación de las dosis la eficacia general se elevó al 80,2% para prevenir los casos sintomáticos. Una de las grandes ventajas de esta vacuna es que se puede aplicar en las personas que ya hayan cursado la enfermedad, que son quienes están en riesgo de desarrollar cuadros más graves en caso de una nueva infección por otro serotipo. Está diseñada para inducir respuestas inmunes protectoras humorales (anticuerpos) y celulares contra los cuatro serotipos del dengue con diferentes porcentajes de cobertura. La vacuna genera anticuerpos desde la aplicación de la primera dosis; el nivel de los mismos se va incrementando con el tiempo y alcanza un máximo de protección a los 20 días de la segunda dosis. Por ser una vacuna a virus vivos atenuados tiene algunas contraindicaciones como, por ejemplo, el embarazo, personas en período de lactancia y quienes tengan defensas bajas (personas inmunocomprometidas que reciben corticoides a altas dosis, trasplantados, VIH positivos o personas recibiendo quimioterapia). Puede provocar reacciones leves como exantemas, dolor local, cefalea, mialgias, malestar general y fiebre. Estos efectos adversos leves, ocurren por lo general, dentro de las 48 horas de la administración y en relación con la primera dosis. La inmunidad para el serotipo infectante es de por vida. Pero es solo transitoria para los otros 3 serotipos. Saber si ya se tuvo o si se está transitando el dengue es importante porque en las personas que ya estuvieron infectadas, la vacunación está fuertemente recomendada pasados entre 3 y 6 meses de la infección previa. Es importante recordar que la vacunación no cumple con la función de bloqueo frente al actual brote de dengue por lo que se recomienda continuar con las medidas de prevención y control del vector (mosquito *Aedes*). El mismo vector, *Aedes aegypti*, es transmisor de otros virus como Zika y Chikungunya, para los que todavía no existen vacunas disponibles.

Bibliografía consultada

Palmieri OJ, Laube GE. Dengue. En: Palmieri OJ, Corti ME, Laube GE, Negroni R. Compendio de Infectología. Ed. Atlante. Buenos Aires. 1era ed. Eñ autor. 2014; Cap. 30: p. 150-4.

Gibbons R, Vaughn DW. Dengue: an escalating problem. Clinical Review 2002; 324:1563-6.

Wong JM, Adams LE, Durbin AP, Muñoz-Jordán JL, y col. Dengue. Revisión sobre patogénesis, epidemiología, clínica y vacunación. Pediatrics 2022; 149:32021055522.

Ministerio de Salud. Argentina.gov.ar; Boletín Epidemiológico Nacional. Semana 38, Número 723.

Ministerio de Salud. Área de Vigilancia de la Salud de la Dirección de Epidemiología en base a información proveniente del Sistema Nacional de Vigilancia de la Salud (SNVS 2.0).



**ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA
(BUENOS AIRES)**

World Health Organization (WHO). Dengue haemorrhagic fever: diagnosis, treatment prevention and control. 2nd Ed. Geneva; WHO, 1997.

Castellano VE, Orduna T, Burgos F, LEIRO V, SOSA N, BONVEHÍ P. Exantema luego de la aplicación de la vacuna para dengue (TAK003): Primeros datos de vigilancia pasiva en un centro de vacunación privado de Argentina. MEDICINA (Buenos Aires) 2024; 84: 1-8.

Patel SS, Rauscher M, Kudela M, Pang H. Clinical Safety Experience of TAK-003 for Dengue Fever: A New Tetravalent Live Attenuated Vaccine Candidate. Clin Infect Dis 2023; 76: e1350-e1359.

Tricou V, Low JG, Oh HM, et al. Safety and immunogenicity of a tetravalent dengue vaccine in children aged 2-17 years: a randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. Lancet 2020; 395:1434-43.

Ministerio de Salud de la Nación. Manual de Vigilancia de Eventos Supuestamente Atribuibles a la Vacunación o Inmunización en Argentina. Fecha: febrero de 2023. En: <https://www.argentina.gob.ar/salud/inmunoprevenibles/recomendaciones-manuales-y-lineamientos>; consultado abril 2024.

Aprobado por el plenario académico en su sesión privada del 26 de octubre de 2024.