

DENGUE

ISABEL A. LÜTHY

Instituto de Biología y Medicina Experimental - CONICET, Comité de Redacción, *Medicina (B Aires)*

E-mail: isabel.luthy@gmail.com

La epidemia de una enfermedad compatible con el dengue fue reportada por primera vez en 1779 y el virus fue aislado en 1943. Actualmente es endémico en más de 100 países en regiones tropicales y subtropicales del sudeste asiático, África, Pacífico occidental, y las Américas. También ha sido encontrado en algunas regiones de Europa (Francia, Croacia, Portugal y Alemania) y de EE.UU. El cambio climático, el aumento de la población, la movilidad humana y la urbanización anticipan un aumento en las cifras de esta enfermedad, especialmente en las áreas endémicas y la expansión del hábitat de su vector primario¹.

La Organización Panamericana de la Salud (OPS) alerta sobre algunos datos muy preocupantes. Uno de ellos es que cerca de 500 millones de personas en las Américas están actualmente en riesgo de contraer dengue. Se reportaron en esta región durante 2023 alrededor de 4.5 millones de casos con 1 990 604 de ellos confirmados, que causaron 2289 muertes. De hecho, el número de casos de dengue en las Américas se ha incrementado en las últimas cuatro décadas, pasando de 1.5 millones de casos acumulados en la década del 80, a 16.2 millones entre 2010 y 2019². En nuestro país, desde la semana epidemiológica 31 de 2023 hasta la 7 de 2024 se registraron 57 210 casos de dengue, de los cuales 52 770 sin antecedentes de viaje (autóctonos), 2497 importados y 1943 en investigación, resultando en una incidencia acumulada hasta el momento a nivel nacional de 121 casos cada cien mil habitantes. En el mismo período 118 casos (0.20%) fueron clasificados como dengue grave y se re-

gistraron 38 fallecidos³. En 2018 se publicaba en *Medicina (B Aires)* un artículo especial sobre dengue, zika y chikungunya y el desarrollo de vacunas⁴. Se indicaba allí que en la Argentina, el dengue se considera epidémico y predomina en ciertas áreas de las provincias de Salta, Formosa, Chaco, Misiones, Corrientes, Tucumán y Santiago del Estero, y se desplaza hacia el sur durante la estación estival.

El dengue es causado por los serotipos del virus DENV-1, DENV-2, DENV-3, y DENV-4, y todos ellos circulan en varias regiones endémicas. DENV-1, 2, 3 y 4 son arbovirus ARN simple cadena del género *Flavivirus*, familia *Flaviviridae*. Se los llama serotipos, ya que poseen diferentes interacciones con anticuerpos humanos. Comparten aproximadamente dos tercios de su genoma, con diferentes genotipos dentro de cada serotipo.

El virus del dengue se ha ido expandiendo en la Argentina y aunque el serotipo DENV-1 predominaba, hay una circulación creciente de otros serotipos. En la temporada 2019-2020 la proporción aproximada de serotipos era: 73% DENV-1, 26% DEN-4, y 2% DENV-2⁵. Sin embargo, en un muy reciente Boletín Epidemiológico Nacional³ se indica que entre los 5 122 individuos sin antecedentes de viaje con evaluación de serotipo entre la semana epidemiológica 31 de 2023 y la 7 de 2024, el 43.4% correspondía al DENV-1, el 56.4% al DENV-2, el 0.23% a DENV-3 y no se registraron con DENV-4.

El virus es transmitido por la picadura de un mosquito infectado, siendo el *Aedes aegypti* el vector más común, aunque otras especies

(como *Ae. albopictus*, o “mosquito tigre asiático”) pueden transmitir la enfermedad¹. Luego de la infección por un serotipo de dengue se adquiere inmunidad de por vida contra ese serotipo. Esta inmunidad por anticuerpos neutralizantes confiere protección parcial y transitoria contra la infección subsiguiente por los otros tres serotipos del virus. Una segunda infección por otro serotipo del virus incrementa el riesgo relativo de sufrir enfermedad grave (fiebre hemorrágica por dengue y síndrome de shock, con permeabilidad vascular aumentada y trombocitopenia)⁴.

Un manual publicado por la Administración Nacional de Educación Pública de Uruguay en 2016 describe las características de los vectores⁶. Se trata de artrópodos de clase Insecta, orden Diptera, familia Culicidae y subfamilia Culicinae, género *Aedes*. El hábitat de *Aedes aegypti* se ha visto asociado más frecuentemente al entorno humano ya que se ha adaptado a la cría en contenedores artificiales situados tanto dentro como fuera de las casas. El *Ae. albopictus* tiene preferencia por contenedores de agua naturales, como pueden ser los agujeros de los troncos de árbol, bromeliáceas, plantas de bambú, y puede encontrarse además en contenedores artificiales, como los utilizados por *Ae. aegypti*. El *Ae. albopictus* se considera un vector secundario de las enfermedades, y se le ha atribuido clásicamente un menor potencial de transmisión⁶. Es preocupante que este mosquito haya proliferado en el área metropolitana de Buenos Aires durante los últimos meses. No se ha comprobado hasta ahora que el *Ae. albifasciatus*, una plaga extendida en la región central húmeda del país, transmita el dengue. Pero sí se lo vincula con la transmisión de una importante zoonosis: la encefalitis equina del oeste (<https://www.conicet.gov.ar/tag/aedes-albifasciatus/>, 29/12/2023).

El grupo de la Dra. Andrea Gamarnik, de la Fundación Instituto Leloir - CONICET, estudió intensamente la estructura del virus del dengue⁷. La partícula viral consiste en una bicapa lipídica con dos glicoproteínas, la de envoltura (*envelope* E) y de membrana (proteínas prM/M). La nucleocápside está formada por una única copia de ARN, que forma un complejo con múltiples copias de proteínas de la cápside. El virus ingresa a la célula por endocitosis mediada por

un receptor que une a la proteína viral E. La traducción del ARN viral provee numerosas proteínas con actividad enzimática que remodelan las membranas celulares y suprimen la respuesta antiviral del huésped⁷.

Los síntomas pueden confundirse con otras enfermedades virales: dolor retro ocular, cefalea, mialgias y artralgias, náuseas y vómitos, marcada astenia, aparición de máculas en la piel y prurito y/o sangrado de nariz y encías⁸.

Una primera vacuna cuyo nombre comercial es Dengvaxia[®] fue desarrollada por Sanofi Pasteur. Sin embargo, esta vacuna está asociada a un aumento en el riesgo de enfermedad grave o que requiera hospitalización en individuos que no han tenido dengue previamente. Ello obliga a una evaluación de infección previa antes de la inoculación⁹. La vacuna tetravalente de Takeda (TAK-003, cuyo nombre comercial es Qdenga[®]), está basada en virus atenuado DENV-2 en que se realizaron quimeras con los otros tres serotipos. Luego de varios informes previos, muy recientemente se han publicado los estudios de seguridad y eficacia a largo plazo de esta vacuna en niños y adolescentes¹⁰. Se eligió este grupo etario evitar incluir sólo personas con exposición previa al dengue que en las regiones endémicas es muy prevalente en adultos, lo que permitió evaluar la eficacia y seguridad en personas con o sin infección previa. Se evaluó la aparición y gravedad de los diferentes serotipos del virus del dengue mediante un ensayo doble ciego aleatorizado, en el que se enrolaron participantes sanos, de 4 a 16 años de edad, en 26 centros médicos en 8 países endémicos (Brasil, Colombia, República Dominicana, Nicaragua, Panamá, Filipinas, Sri Lanka y Tailandia). Los participantes recibieron dos dosis subcutáneas de TAK-003 o placebo con 3 meses de diferencia. La cantidad de participantes fue de 13 401 para la vacuna y 6 698 para el placebo. De ellos, el 91% completó el seguimiento de 4-5 años luego de la segunda vacunación. La eficacia acumulativa de la vacuna fue del 61% para dengue virológicamente confirmado y 84% para dengue confirmado y con hospitalización. Entre 22 y 57 meses después de la primera vacunación se reportaron eventos adversos graves en 664 (5.0%) de los 13 380 sujetos que recibieron la vacuna TAK-003, y 396 (5.9%) de los 6687 que recibieron placebo, con 17 fallecimientos (6 en

el grupo placebo y 11 en el TAK-003). Ninguno de los fallecimientos fue considerado como relacionado al estudio. La vacuna TAK-003 demostró una adecuada eficacia y seguridad a largo plazo para los 4 serotipos en individuos previamente expuestos, y contra DENV-1 y DENV-2 en individuos que no habían sufrido la enfermedad. La baja circulación de DENV-3 y DENV-4 impidió una mejor evaluación en estos individuos. Actualmente el serotipo DENV-2 está predominando en nuestro país³.

El 26 de abril de 2023 la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) autorizó el uso de esta vacuna contra el dengue para todas las personas mayores de 4 años, hayan cursado o no previamente la enfermedad. El grupo de trabajo acerca de la

vacuna¹¹ planteó la incorporación de QDENGGA® de TAKEDA como intervención sanitaria en los departamentos más afectados por la enfermedad y solicitó considerar a la población adulta joven (entre los 25 y 34 años de edad) como principal destinataria de la estrategia, ya que es la de mayor incidencia, aunque no existen suficientes datos de eficacia en este grupo poblacional con esta vacuna.

Por lo tanto, además de las estrategias convencionales de prevención como el control y eliminación de criaderos de mosquitos, el fortalecimiento de la comunicación de las medidas de prevención para evitar picaduras de mosquitos y el empleo de métodos de aislamiento vectorial (repelentes, espirales, mosquiteros, etc.), ahora se dispone de la posibilidad de vacunación.

Bibliografía

1. Paz-Bailey G, Adams LE, Deen J, Anderson KB, Katzelnick LC. Dengue. *Lancet* 2024; 403: 667-82.
2. Organización Panamericana de la Salud. Dengue. 2024. En: <https://www.paho.org/es/temas/dengue>; consultado febrero 2024.
3. Ministerio de Salud de la República Argentina. Boletín Epidemiológico Nacional n°692. 2024; Semana Epidemiológica 7.
4. Kantor IN. Dengue, zika, chikungunya y el desarrollo de vacunas. *Medicina (B Aires)* 2018; 78: 23-8.
5. Rapaport S, Maurino M, Morales MA, et al. Epidemiology of dengue in argentina during the 2010/11 to 2019/20 seasons: A contribution to the burden of disease. *Trop Med Infect Dis* 2024; 9.
6. Salud Escolar- CEIP. *Aedes aegypti* y *Aedes albopictus* transmisores de dengue, zica, chikungunya y fiebre amarilla. 2016. En: https://www.dgeip.edu.uy/documentos/galerias/prensa/1243/pre_aedes_aegypti.pdf; consultado enero 2024.
7. Byk LA, Gamarnik AV. Properties and functions of the dengue virus capsid protein. *Annu Rev Virol* 2016; 3: 263-81.
8. Ministerio de Salud de la República Argentina. Dengue. En: <https://www.argentina.gob.ar/salud/glosario/dengue>; consultado enero 2024.
9. Rivera L, Biswal S, Saez-Llorens X, et al. Three-year efficacy and safety of takeda's dengue vaccine candidate (tak-003). *Clin Infect Dis* 2022; 75: 107-17.
10. Tricou V, Yu D, Reynales H, et al. Long-term efficacy and safety of a tetravalent dengue vaccine (tak-003): 4.5-year results from a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Glob Health* 2024; 12: e257-e70.
11. Ministerio de Salud de la República Argentina. Vacuna contra dengue posición del grupo de trabajo. 2023. En: <https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/conain-09-11-23-vacuna-contra-dengue-posicion-grupo-de-trabajo.pdf>; consultado febrero 2024.