

## LA INFECCIÓN PREVIA POR DENGUE, LA GRAVEDAD DE UNA SEGUNDA INFECCIÓN Y EL POSIBLE ROL DEL DENV-2

ISABEL N. KANTOR

Comité de Redacción *Medicina (B Aires)*, Buenos Aires, Argentina

E-mail: isabel.kantor1@gmail.com

En 2024, la región de las Américas ha enfrentado la mayor epidemia de dengue desde que comenzaron los registros en 1980. Se han notificado 12.7 millones de casos, casi tres veces más que en 2023. Cerca de 21 000 (0.16%) de estos casos han sido graves, con unas 7700 muertes (0.06%). Argentina, Brasil, Colombia y México concentran el 90% de los casos y el 88% de las muertes, la mayor parte en Brasil (Fig. 1)<sup>1</sup>.

Entre la semana epidemiológica (SE) 31, julio/2024 y la SE 49, diciembre/2024, se notificaron en Argentina 13 922 casos de dengue, lo que demuestra una circulación persistente del virus, aun en el período interepidémico<sup>1</sup>.

De estos casos, los resultados de la serotipificación de 80 muestras, indicaron un predominio del DENV-1, seguido por DENV-2. Los casos DENV-2 de la ciudad y de la provincia de Buenos Aires eran importados, al igual que los DENV-3 y 4 de Córdoba (Fig. 2)<sup>1</sup>. En 2022, en un análisis de 1530 muestras de donantes de sangre se detectó IgG anti-DENV en 220 (14.4%). La prevalencia de serotipos fue del 79.3% para DENV-1 y 19.9% para DENV-4. No se detectó DENV-2<sup>2</sup>.

De acuerdo a OMS (que refleja los resultados y conclusiones de numerosos estudios internacionales), la recuperación de la infección por un virus del dengue proporciona inmunidad de por vida contra ese serotipo. Pero, esa inmunidad por anticuerpos neutralizantes solo confiere protección parcial y transitoria contra la infección subsiguiente por los otros tres serotipos del virus. Esto incrementa el riesgo de sufrir enfermedad grave, como fiebre hemorrágica y síndrome de shock por dengue (SSD), con

permeabilidad vascular aumentada y trombocitopenia, en una segunda infección por otro serotipo del DENV<sup>3,4</sup>.

### Acerca del rol del DENV-2

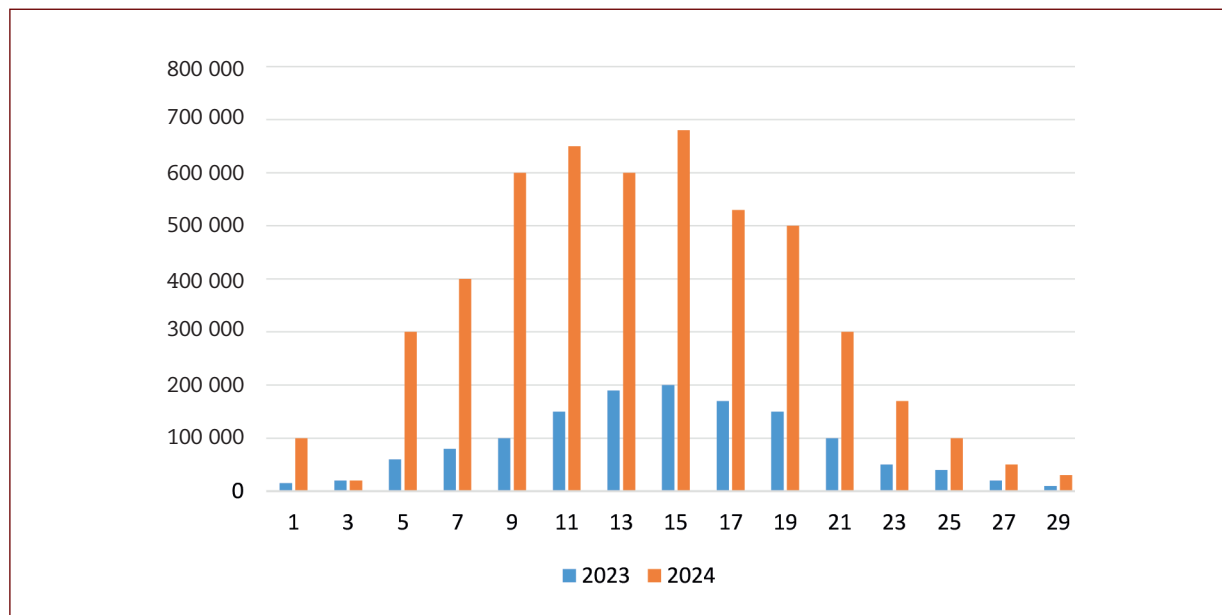
Aunque cualquier serotipo puede producir formas graves de la enfermedad, el serotipo 2 (DENV-2) ha sido asociado a la mayor cantidad de casos graves y fallecidos.

Ya en los años 60 se observó la relación del dengue grave con la infección previa por DENV de un serotipo heterólogo, y la importancia de la secuencia y el intervalo de tiempo entre estas dos infecciones. Las características del huésped: edad, enfermedades crónicas, y otras condiciones observadas en la etapa temprana de la enfermedad, también se identificaron como factores de riesgo para dengue grave<sup>5</sup>.

Estos conceptos fueron ampliamente difundidos y aceptados, pero faltaba su confrontación en ensayos controlados.

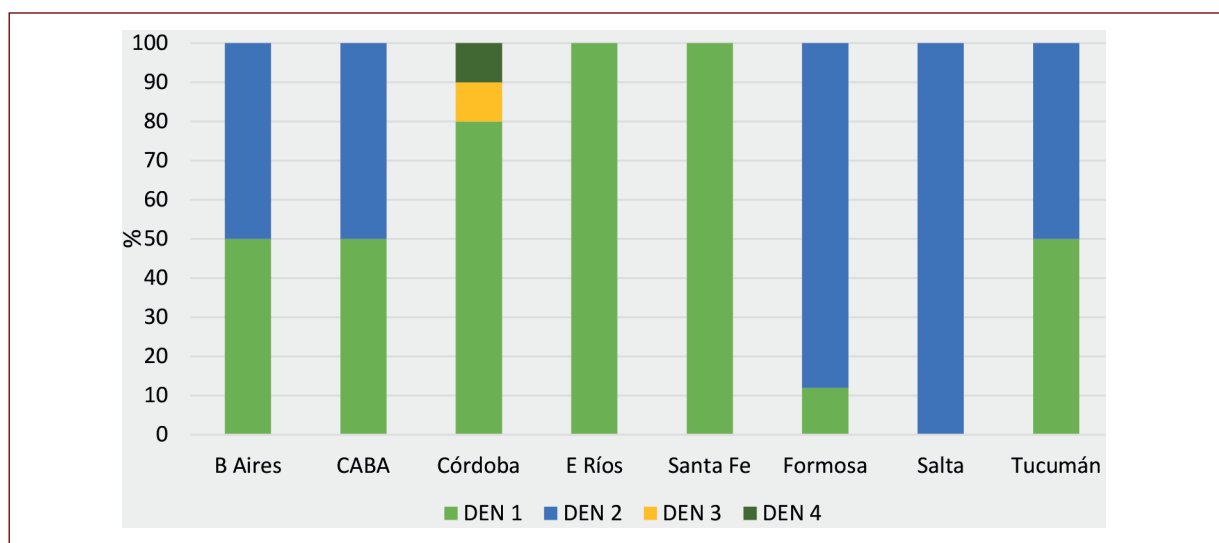
Huy y col.<sup>6</sup>, en 2013, investigaron los factores asociados al SSD. Para ello realizaron un meta-análisis de los estudios más relevantes que informaban factores asociados a la fiebre hemorrágica por dengue (FHD) y al SSD. Identificaron asociaciones significativas con 21 factores, que incluían edad, sexo femenino, signos neurológicos, y varios signos o síntomas de riesgo, tales como náuseas/vómitos, dolor abdominal, sangrado gastrointestinal, hemoconcentración, ascitis, derrame pleural. Y, además la relación *infección primaria-secundaria* y *la infección por DENV-2*. Esto último podría relacionarse, según los autores, con un genotipo DENV-2 asiático, que con-

**Figura 1** | Número total de casos sospechosos de dengue en semanas epidemiológicas 1 a 29, años 2023 y 2024. América: Sub Región del Cono Sur



Fuente: Situación regional de dengue y otros arbovirus. Organización Panamericana de la Salud. En: Boletín Epidemiológico Nacional No.734, semana epidemiológica 49, año 2024 (Gráfico 3, p.19)<sup>1</sup>

**Figura 2** | Dengue: Distribución de casos confirmados: serotipos (muestra de 80 sueros). Semanas epidemiológicas 31 a 49/2024. Argentina



Fuente: Situación regional de dengue y otros arbovirus. Elaboración propia del 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) En: Boletín Epidemiológico Nacional No. 734, semana epidemiológica 49, Año 2024 (Gráfico 7, p.25)<sup>1</sup>

sideraban altamente virulento, y que circulaba especialmente en Tailandia.

En 2022 Yuan y col.<sup>7</sup>, publicaron otra revisión sistemática, en la que determinaron 34 factores

de riesgo para dengue grave, algunos con elevados OR, entre ellos edad, diabetes, infección secundaria, DENV-2 (de origen asiático), y varios síntomas tempranos de advertencia: sangrado,

ascitis, letargia, petequias, entre otros. Pero dos condiciones: la infección secundaria heteróloga (OR 2.7) y la infección por DENV-2, genotipo asiático (OR 1.8), mostraban asociación positiva independiente con dengue grave, y podrían por lo tanto considerarse factores de riesgo independientes<sup>8</sup>.

También se observó que los virus del genotipo americano DENV-2 no parecían causar dengue hemorrágico ni síndrome de shock. Las epidemias de dengue hemorrágico y SSD por dengue aparecieron en Perú y otras zonas de América solo después de la introducción de un genotipo DENV-2 del sudeste asiático en 1981<sup>5</sup>.

### La protección de las vacunas contra los 4 serotipos del dengue y los ensayos aleatorizados-controlados

El objetivo de las principales vacunas candidatas contra el DENV es inducir una respuesta protectora contra los cuatro serotipos, medida mediante títulos de anticuerpos neutralizantes y reducción en la incidencia de la enfermedad.

Los ensayos aleatorizados-controlados que se publican a partir de 2021, analizan la eficacia de estas vacunas para la prevención del dengue confirmado virológicamente (DCV), dengue grave, dengue con hospitalización y muerte por dengue. Para ello miden la incidencia de estos eventos en un grupo vacunado y lo comparan con la del grupo placebo (control). Y así brindan una oportunidad excepcional para analizar la relación entre una infección previa y esos 4 eventos posteriores<sup>9,10</sup>.

Esta oportunidad ha sido brillantemente aprovechada por Macchia y col.<sup>11</sup>, en el metanálisis que analiza y compara, en sujetos no vacunados, ubicados en la rama placebo del análisis de eficacia de la vacuna, la frecuencia de los siguientes eventos: (a) dengue confirmado virológicamente (DCV); (b) dengue grave; (c) dengue con hospitalización; y (d) muerte por dengue. Como no se registraron muertes por dengue en los estudios analizados, se reemplazó en (d) “muerte por dengue” por “muerte por causas diversas”.

Se realizó una revisión sistemática y metaanálisis (PRISMA), en la que se seleccionaron cinco de estos ensayos aleatorizados-controlados, sobre las vacunas para dengue, fase III, que

contenían información sobre el número de participantes con y sin infección previa por DENV, incluidos en la rama placebo (control) del estudio<sup>12-16</sup>.

Se analizó la incidencia de DCV, dengue hemorrágico o grave y dengue con hospitalización, en el grupo placebo, y su relación con el antecedente de infección previa por dengue, en estos estudios.

La asociación hallada fue la siguiente:

*Dengue confirmado virológicamente (DCV)*. Los participantes seropositivos (con infección previa) tuvieron menor probabilidad de desarrollar DCV que los seronegativos: OR: 0.86 (IC95% 0.75-0.98) (Fig. 3, en Macchia et al<sup>11</sup>).

*Dengue grave*. La asociación entre *infección previa* y *dengue grave* fue positiva. (OR: 2.91). Sin embargo, la amplia variación de OR (0.89-18.89) en los 3 estudios seleccionados, el reducido número de casos de dengue grave entre los pacientes seronegativos (fueron 7), y el escaso incremento del riesgo absoluto de dengue grave, en sujetos seropositivos (de 1.5/1000 pasó a 5.7/1000), limitan el valor de la comparación (Fig. 4, en Macchia et al<sup>11</sup>).

*Hospitalización por dengue*: Los pacientes seropositivos (con infección previa) tuvieron similar *chance* de hospitalización por dengue que los seronegativos (OR: 1.18) (Fig. 5, en Macchia et al<sup>11</sup>).

En general, en las guías y normas sobre manejo de los casos de dengue, la definición de “dengue grave” es muy similar a la de “dengue hemorrágico” y a “dengue que necesita hospitalización”, pero este último incluye además otros factores, tales como riesgo social, embarazo, comorbilidades, y extremos de la vida (niños y adultos mayores)<sup>3,17-19</sup>.

Y efectivamente, Macchia y col.<sup>11</sup> observan que el dengue con hospitalización presentó, en los ensayos clínicos analizados, un número 6.7 veces mayor de eventos que el dengue grave.

Basados en esto, los autores sugieren que se debe revisar la definición de dengue grave, haciendo hincapié en los criterios de hospitalización como indicadores más confiables<sup>11</sup>.

En conclusión, de acuerdo a este metaanálisis<sup>11</sup>:

a) La presencia de seropositividad reduce levemente la probabilidad de un nuevo dengue confirmado virológicamente.

b) La real gravedad de la infección por dengue debería definirse por la necesidad de hospitalización, que no resulta diferente en personas con o sin infección previa.

Los resultados obtenidos subrayan la necesidad de reevaluar el papel de las infecciones previas, para refinar las estrategias de prevención y manejo del dengue.

Estos avances en el conocimiento de la infección y la enfermedad por dengue, junto a las políticas de prevención-vacunación, y a la experiencia creciente en el diagnóstico y manejo de los casos de dengue, aplicados en programas y medidas concretas de salud pública, pueden contribuir a contener y controlar el creciente avance de esta virosis en nuestro país.

## Bibliografía

1. Dirección de Epidemiología. Ministerio de Salud. Boletín Epidemiológico Nacional 734, semana 49, del 1 al 7 de diciembre 2024. En: <https://ciencias.org.ar/categoria.asp?id=588>; consultado diciembre 2024.
2. Flichman DM, Pereson MJ, Baré P, et al. Epidemiology of dengue in Argentina: Antibodies seroprevalence in blood donors and circulating serotypes. *J Clin Virol* 2022; 147: 105078.
3. OMS. Dengue y dengue grave. 23 abril 2024. En: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/dengue-and-severe-dengue>; consultado diciembre 2024.
4. Luthy IE. Dengue. *Medicina (B Aires)* 2024; 84: 366-8.
5. Olkowski S, Forshey BM, Morrison AC, et al. Reduced risk of disease during postsecondary dengue virus infections. *J Infect Dis* 2013; 208: 1026-33.
6. Huy NT, Van Giang T, Thuy DHD, et al. Factors associated with dengue shock syndrome: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis* 2013; 7: e2412.
7. Yuan K, Chen Y, Zhong M, Lin Y, Liu L. Risk and predictive factors for severe dengue infection: A systematic review and metaanalysis. *PLoS ONE* 2022; 17: e0267186.
8. Watts DM, Porte KR, Putvatana P, et al. Failure of secondary infection with American genotype dengue 2 to cause dengue haemorrhagic fever. *Lancet* 1999; 354:1431-4.
9. Kantor IN. El dengue en Argentina y las estrategias actuales para su control. *Medicina (B Aires)* 2024; 84: 787-90.
10. Bengolea A, Scigliano C, Ramos-Rojas JT, Rada G, Catalano HN, Izcovich A. Efectividad y seguridad de la vacuna tetravalente TAK-003 contra el dengue: una revisión sistemática. *Medicina (B Aires)* 2024; 84: 689-707.
11. Macchia A, Figar S, Biscayart C, González Bernaldo de Quirós F. Impact of prior dengue infection on severity and outcomes: meta-analysis of placebo-controlled trials. *Rev Panam Salud Publica* 2024; 48: 129.
12. Kallás EG, Cintra MAT, Moreira JA, et al. Live, attenuated, tetravalent Butantan-dengue vaccine in children and adults. *N Engl J Med* 2024; 390:397-408.
13. 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: e257-70.
14. Capeding MR, Tran NH, Hadinegoro SR, et al. Clinical efficacy and safety of a novel tetravalent dengue vaccine in healthy children in Asia: a phase 3, randomised, observer-masked, placebo-controlled trial. *Lancet* 2014; 384: 1358-65.
15. Villar L, Dayan GH, Arredondo-García JL, et al. Efficacy of a tetravalent dengue vaccine in children in Latin America. *N Engl J Med* 2015; 372:113-23.
16. Forrat R, Dayan GH, Diaz Granados CA, et al. Analysis of hospitalized and severe dengue cases over the 6 years of follow-up of the tetravalent dengue vaccine (CYD-TDV) efficacy trials in Asia and Latin America. *Clin Infect Dis* 2021; 73:1003-12.
17. Ministerio de Salud. Guía práctica clínica sobre diagnóstico y tratamiento de dengue. En: <https://www.argentina.gob.ar/materiales-para-equipos-de-salud>; consultado enero 2025.
18. OPS. Algoritmos para el Manejo Clínico de los Casos de Dengue. Programa Regional de Enfermedades Arbovirales, 2020. En: <https://www.paho.org/es/documentos/algoritmos-para-manejo-clinico-casos-dengue>; consultado diciembre 2024.
19. CDC. Centers for Disease Control and Prevention. Manejo de casos de dengue. En: <https://www.cdc.gov/dengue/media/pdfs/2024/09/Dengue-Clinical-Management-Pocket-Guide-Spanish.pdf>, consultado diciembre 2024.