


Epidemia de Dengue

[Dengue epidemic.]

Autor:

Dr. Docena, Guillermo [1]

Orcid ID: 0000-0002-0092-3169 

Dirección de Contacto:

Instituto de Estudios Inmunológicos y Fisiopatológicos IIFP (UNLP, CONICET, CIC)
Boulevard 120 nro. 1879
(CP: 1900) La Plata, Buenos Aires, Argentina.
Facultad de Ciencias Exactas
Universidad Nacional de La Plata
E-mail: guillermo.docena@gmail.com
E-mail: guidoc@biol.unlp.edu.ar

Fecha de recepción:

22/04/2024

Fecha de aprobación:

30/04/2024

[1] Bioquímico. Profesor Titular de Inmunología de la Universidad Nacional de La Plata.
Investigador Principal de CONICET.
Vice-Director del Instituto de Estudios Inmunológicos y Fisiopatológicos (UNLP-CONICET-CICPBA).
Miembro Core de CoNaln (Ministerio de Salud de la Nación).

Docena, G. Epidemia de dengue. Rev. Soc. Odontol. La Plata, 2024; XXXIV (65):7-10

ARK-CAICYT

<http://id.caicyt.gov.ar/ark:/s2591314x/epdmackqk>

SITUACIÓN EPIDEMIOLÓGICA DE LA INFECCIÓN Y ENFERMEDAD POR EL VIRUS DEL DENGUE

El dengue es una enfermedad infecciosa ocasionada por el virus del Dengue y se ha transformado en un desafío para las políticas de salud en el mundo, dado que constituye la enfermedad transmitida por vectores más frecuente según ha declarado la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 2013. En las últimas 2 décadas el número de casos ha aumentado 8 veces y según la OMS más de la mitad de la población mundial ese encuentra en riesgo de infección en aproximadamente 130 países. La epidemia de dengue ha irrumpido en este primer trimestre del 2024 en varios países de América Latina con 3.5 millones de enfermos y más de 1000 fallecidos. Estas cifras implican que más del 90% de los casos en el mundo se encuentran en Latinoamérica (reúne el 87% de los fallecidos), siendo Brasil el país con más casos (83%), seguido de Paraguay (5.3%) y Argentina

(3.7%). En los últimos años, se está observando un aumento en otros países como México, Uruguay, Costa Rica, Barbados y Guatemala.

La región de América Latina registró en 2023, 4.5 millones de personas infectadas, con más de 7000 casos severos y 2000 fallecidos. En los últimos 3 meses Brasil ha tenido más de un millón de casos, en Argentina se han reportado más de 200.000 casos y se ha declarado la situación de emergencia en Perú, Paraguay, Uruguay y Puerto Rico. Desde el brote 2023 se advertía sobre un cambio en la presentación de la enfermedad en nuestro país y en los anteriormente mencionados, junto a cambios en los hábitats de su vector transmisor: el *Aedes aegypti*. Esto significa que para el primer trimestre de 2024 los casos se han triplicado con respecto a 2023, según datos emitidos por la Organización Panamericana de la Salud (OPS).

También se observa actualmente un cambio en la presentación de los brotes, dado que se han transformado de brotes que se producían con una frecuencia de 3-4

años en las últimas dos décadas, a ser anuales. El brote del 2019 fue el mayor de la historia con 56 millones de casos y aproximadamente 35.000 muertes registradas en el mundo.

En América Latina se registraron en dicho brote más de 3 millones de casos, 25.000 casos severos y 1500 muertes. Estos brotes epidémicos se concentran principalmente en grandes ciudades, densamente pobladas, con estructuras débiles enmarcadas por la pobreza y concentrados en regiones con climas cálidos y húmedos. Este marcado cambio epidemiológico en los últimos brotes podría atribuirse a diferentes factores medioambientales y sociales entre los que podemos enumerar: aumento de temperatura por el fenómeno de El niño, eventos climáticos extremos, un aumento poblacional desmedido, urbanización poco planificada, pérdida de zonas rurales, deforestación, condiciones de hábitat inadecuadas, acumulación descontrolada de recipientes aptos para el crecimiento de mosquito, la globalización y el movimiento de personas infectadas.

Es importante mencionar que un 70-80 % de los individuos infectados son asintomáticos, y esto dificulta el diagnóstico y su registro. Pero además, se trata de una complejidad adicional para el pronóstico de la enfermedad dado que esta patología puede tener una evolución a la severidad cuando una persona se infecta por segunda o tercera vez con un serotipo viral diferente al que se infectó anteriormente. Esto traducido en cifras implica alrededor de 500.000 casos de dengue severo por año en el mundo, siendo la tasa de mortalidad del 10% entre los pacientes hospitalizados.

Existen 4 serotipos de virus de dengue: DEN-1, DEN-2, DEN-3 y DEN-4. Se ha detectado que en Latino America los 4 serotipos pueden estar circulando y en ocasiones, simultáneamente. Por lo tanto, esto incrementa el riesgo y la complejidad de las epidemias y con altas chances de aparición de formas severas de la enfermedad. Los serotipos DEN 1 y DEN2 son los más frecuentes y el DEN-2 suele generar los cuadros más severos. Se ha observado circulación de 2 serotipos diferentes en 23 países incluyendo países de Latino América. En Argentina se ha identificado en este brote/epidemia la circulación de 3 serotipos, con predominio de DENV-2 (58%), DENV-1 (42%) y DENV-3 (0.13%).

Dicho todo lo anterior, resaltemos lo siguiente: para que los individuos de una población se infecten con el virus del dengue, debe existir circulación del mosquito *Aedes aegypti*. Esto enfatiza la importancia de tomar acciones urgentes para prevenir y controlar la población de mosquitos y la transmisión viral para evitar enfermedades severas y muertes. Sin el mosquito *Aedes aegypti*, el virus del dengue no se propaga y no hay enfermos. Otro aspecto fundamental para evaluar la gravedad de un brote de dengue, y los futuros brotes, es la vigilancia epidemiológica o el conocimiento de qué serotipo viral se encuentra circulando en una determinada población. Como mencionamos anteriormente, una persona infectada con un determinado serotipo viral desarrollará inmunidad natural frente a ese serotipo (protección homotípica) y esa inmunidad específica perdura por años. La inmunidad frente a los otros serotipos (protección heterotípica) es transitoria. Un grado adicional de complejidad en este contexto lo muestran las evidencias que una persona infectada con un determinado serotipo, si sufre una infección secundaria luego de 18 meses con un serotipo diferen-

te puede desarrollar una enfermedad severa. Esto puede explicarse considerando que los anticuerpos dirigidos al serotipo viral inicial reconocen a los otros serotipos por reactividad cruzada, con menor afinidad. Estos anticuerpos sub-neutralizantes potencian la entrada del virus a células fagocíticas y no fagocíticas, lo que incrementa notablemente la replicación viral. Este fenómeno se denomina ADE (de las siglas en inglés de *Antibody-dependent Enhancement* o agravamiento dependiente de anticuerpos), promueve una respuesta inflamatoria sistémica y severa que puede poner en riesgo la vida del paciente. Esta situación se origina por una desregulada activación del sistema inmune que ocasiona una “tormenta de citoquinas”, con interferones entre otras citoquinas pro-inflamatorias, responsables de un aumento de la permeabilidad vascular que da origen a plaquetopenia, coagulopatía, hemorragia y shock por re-distribución de líquidos corporales con depleción de volumen intravascular. Esto en su conjunto determina la importancia de la identificación de los individuos infectados, de los serotipos virales circulantes y la necesidad de desarrollar vacunas que induzcan una protección prolongada contra los 4 serotipos para asegurar una protección heterotípica intensa y duradera. Si bien hacer vigilancia viral en todos los pacientes sintomáticos es algo impracticable, es importante tomar medidas preventivas en aquellos individuos con diagnóstico confirmado de infección por el virus de dengue para evitar futuras infecciones y la posibilidad de una enfermedad severa si se expone a serotipos diferentes.

La OPS ha enfatizado desde el 2010 sobre la importancia de la implementación de medidas de control de dengue y otras enfermedades virales transmitidas por mosquitos, a través de medidas de vigilancia viral, diagnóstico temprano y tratamiento temprano en caso de complicaciones.

ESTRATEGIA DE MANEJO DE LA INFECCIÓN

Teniendo en cuenta los aspectos epidemiológicos antes mencionados y la complejidad del ciclo del virus del dengue, debemos considerar a la epidemia actual de dengue como una situación sanitaria muy compleja, dinámica, probablemente anual y progresiva en cuanto a su gravedad. Esto ha encendido alarmas sanitarias en la región.

Dado que el tratamiento de la enfermedad es sintomático (antipiréticos, repleción de líquido intravascular y transfusiones san-

guíneas) y no se dispone actualmente de drogas anti-virales o anticuerpos neutralizantes aprobados, resulta esencial establecer estrategias de prevención integradas y con diferentes niveles de acción:

1) Acción poblacional a través de **fumigaciones** por regiones para larvas y mosquitos adultos y mediante planes de **vacunación**. Debemos considerar que la hembra del mosquito vive aproximadamente 30 días y que pica 3-4 veces antes de poner los huevos, es decir que una misma hembra puede picar a distintos individuos. Luego, a las 48hs deposita los huevos. El huevo del *Aedes aegypti* es la forma de resistencia del mosquito y no se eliminan por fumigación. Existen diferentes drogas larvicidas y para adultos aprobadas para Salud Pública, con diferentes acción residual, toxicidad y capacidad de inducir resistencia. Para diagramar una estrategia de fumigación es importante la vigilancia de pacientes infectados, dado que se debe focalizar la fumigación en las zonas donde se han detectado casos de dengue.

Más allá de las drogas empleadas para eliminar larvas y adultos, básicamente piretroides, que han mostrado desarrollo de resistencia por parte de las poblaciones de mosquitos, recientemente se han desarrollado y aplicado métodos genéticos para el control biológico de las poblaciones de mosquitos. Uno de ellos fue generado por el Programa Mundial de Mosquitos o World Mosquito Program y se aplicó originalmente en Australia; posteriormente se extendió a otros 12 países, entre ellos México, Colombia y Brasil. La bacteria *Wolbachia* compete con el virus del dengue en el *Aedes aegypti*. Infectando mosquitos con la bacteria y liberándolos en el medio ambiente, éstos se reproducen con los mosquitos salvajes e infectan a la población de mosquitos de una determinada región. Estos no pueden infectarse con los diferentes virus, entre ellos el del dengue. La implementación de este procedimiento ha logrado reducir las poblaciones de mosquitos infectados con el virus del dengue y de los casos de dengue (70-95%), chikungunya (60%) y zika (40%) en 2-5 años. La bacteria *Wolbachia* es inocua para humanos y resulta una alternativa biológica interesante para implementar en nuestro país.

Habrà que evaluar si es posible implementarlo, cómo se comporta el *Aedes aegypti* local en la infección por la bacteria y evaluar con el tiempo si se generan naturalmente vectores resistentes a la infección bacteriana.

Una estrategia adicional, y no convencional, para el control de mosquitos es mediante una toxina larvicida producida por la bacteria *Bacillus thuringiensis* (Bti). Se emplean esporas de Bti en las fumigaciones, este producto es inocuo para humanos y mascotas, y las mismas son ingeridas por las larvas del mosquito en el agua. La espora genera la bacteria en el intestino del mosquito, la bacteria crece y libera toxinas que interfieren en la alimentación del mosquito. Por lo tanto, el Bti únicamente es efectivo sobre las larvas.

2) Acción domiciliaria para eliminar los criaderos de mosquitos. Consiste en el control o eliminación de receptáculos donde el mosquito deposita los huevos (ambientes con paredes y acumulación de agua limpia). Esto es lo que comúnmente se conoce como descacharrado y es la única forma de evitar la deposición de huevos por parte de la hembra adulta. Hay que considerar que el *Aedes aegypti* se desplaza en distancias de 200-400 metros, por lo cual su hábitat es domiciliario y peri-domiciliario; son de hábito principalmente diurno. Esto determina que el control de acumulación de agua sea importante para evitar su proliferación, que pique a un individuo infectado y luego transmita el virus en el domicilio y en las cercanías. El uso de mosquiteros también ayuda al aislamiento de la exposición a los mosquitos infectados o no infectados.

3) Acción individual mediante el empleo de repelentes y vacunas. Aquí debemos considerar que los repelentes deben ser insecticidas, es decir que deben eliminar al mosquito. Se emplean diferentes drogas que tienen distinto poder residual. Aquí un elemento fundamental para la prevención es el desarrollo de vacunas. Estas protegen al individuo vacunado dado que evitan que las picaduras de mosquitos infectados transmitan el virus y generen una enfermedad; pero también es fundamental considerar que la vacunación tiene un efecto protector a nivel comunitario, dado que evita la disponibilidad de individuos sanos sin inmunidad que serían el reservorio en los que el virus se replica para luego proseguir con la cadena de transmisión viral en individuos sanos susceptibles. Esto es lo que se conoce como inmunidad colectiva o “inmunidad de rebaño” por la traducción de *herd immunity* en inglés. Dada la dimensión que está tomando la epidemia de dengue, es importante empezar a considerar la posibilidad de incorporar

protocolos de vacunación para viajeros a o desde zonas endémicas.

Por lo tanto, establecer políticas o estrategias de prevención de la propagación de mosquito es una medida esencial, compleja y debe ser integrada considerando: medidas a nivel individual, a nivel comunitario gestionadas por autoridades sanitarias, vigilancia de circulación viral, aplicación de vacunas e implementación de programas de vacunación y no menos importante, campañas de difusión en la población.

VACUNAS PARA DENGUE

A pesar de los denodados esfuerzos en el diseño y desarrollo de vacunas para dengue desde hace casi un siglo, inicialmente como una vacuna a virus muerto y, luego de la Segunda Guerra Mundial, a virus atenuado, la primera vacuna se aprobó en el 2015. Actualmente sólo disponemos de 2 vacunas aprobadas y esto responde directamente a la complejidad de la biología del virus de dengue, la existencia de 4 serotipos que pueden producir patología severa, a la ausencia de marcadores de protección validados, a la necesidad de un elevado número de voluntarios sanos que puedan exponerse a los virus durante los estudios de fase clínica y a las limitaciones en cuanto a la disponibilidad de modelos experimentales de la infección viral. A partir del inicio en la década del 70 de los estudios clínicos para vacunas para dengue, y actualmente con alrededor de 6 candidatos en estudio de distintas plataformas vacunales (virus vivos atenuados, virus muertos, subunidades proteicas y plásmidos ADN), sólo 2 vacunas a virus vivo atenuado quimérico han sido aprobadas y licenciadas: **Dengvaxia** desarrollada por Sanofi Pasteur y aprobada en el 2015 y **Qdenga**, desarrollada por Takeda Pharmaceuticals y aprobada en 2023. Ambas vacunas emplean plataformas de virus atenuados y son una mezcla de 4 vectores virales monovalentes dirigidos a proteínas estructurales (prM y E) de los 4 serotipos virales. En Argentina, actualmente se está empleando Qdenga, que fue aprobada por ANMAT en abril del 2023.

La vacuna Dengvaxia (CYD-TDV) es tetravalente, requiere de 3 dosis (0-6-12 meses) y emplea virus quiméricos (virus fiebre amarilla/dengue) atenuados por ingeniería genética. Sobre el vector vacunal del virus de la fiebre amarilla (virus a ARN), los genes prM y E del mismo fueron

reemplazados por los de cada serotipo de dengue. Esta vacuna se comenzó a estudiar en el 2004 y fue aprobada en el 2015 en México; en nuestro país ANMAT la aprobó en 2017 para individuos entre 6 y 60 años de edad. Si bien esta vacuna se aprobó en 20 países, se observó en fase IV que sólo era efectiva en individuos con infección previa de dengue o seropositivos. En individuos seronegativos indujo ADE en las fases clínicas, por infección natural hasta 3 años luego de la vacunación. Por esta razón únicamente está indicada para individuos mayores de 9 años y seropositivos. Esta vacuna muestra diferente eficiencia de protección según el serotipo y recién luego de la tercera dosis se obtiene protección plena. Esta vacuna ha mostrado una eficacia acumulada de 61.2% para dengue sintomático confirmado y 84.1 % para hospitalización por dengue, mientras la eficacia en seronegativos fue de 53.5% y 79,3% para dengue sintomático y severo, respectivamente. Sin embargo, a pesar que mostró parámetros de eficacia de protección aceptables, el principal problema fue en la seguridad en individuos seronegativos, principalmente población pediátrica que si se infectaba a los años desarrollaban una enfermedad severa. Además, por tratarse de una vacuna a virus vivo se encuentra contraindicada en embarazadas, mujeres en período de lactancia e individuos con inmunodeficiencias o inmunosuprimidos. Este resultado inesperado llevó a la búsqueda de nuevas vacunas para dengue con especial énfasis en seguridad y eficacia en individuos infectados y no infectados previamente con dengue, en diferentes grupos etarios y con protección contra los 4 serotipos.

La vacuna Qdenga (TAK-003) es tetravalente, requiere de 2 dosis (0-3 meses) y emplea virus atenuado DEN-2 (genoma completo) y virus quiméricos DEN-2 en el que se reemplazó las proteínas prM y E de DEN-2 por las de DEN-1, DEN-3 y DEN-4. Por lo tanto esta vacuna no contiene virus con material genético codificante de proteínas no estructurales de dengue. Esta vacuna fue aprobada por el ente regulatorio europeo o EMA, en Indonesia y en Argentina (ANMAT en 2023) para individuos mayores de 4 años de edad con o sin infección previa de dengue. La aprobación se basó en datos de los estudios de fase I, II y III en casi 30.000 participantes, con edades entre 4 y 60 años. Los resultados de eficacia a los 12 meses de la segunda dosis fueron de 80.2% para seropositivos y sero-

negativos, con mayor protección para DEN-1 y DEN-2; a los 18 meses los valores decayeron a 76.2% para infectados y 66.2% para no infectados; la eficacia de para evitar hospitalización fue de 90.4% y para dengue hemorrágico de 85.9%.; a los 54 meses, la eficacia fue de 64.2% y 56.5% para seropositivos y seronegativos, respectivamente. La baja circulación de los serotipos DEN-3 y DEN-4 en las zonas endémicas en las cuales se empleó determinaron que no se haya concluido aún con respecto a la protección conferida para estos serotipos. La mayoría de estos resultados han sido publicados; sin embargo, muchos datos no publicados para diferentes grupos etarios están accesibles (<https://www.takeda.com/siteassets/system/newsroom/2022/qdenga/ema-combined-h-5155-en.pdf>). (1)

Si bien restan estudios por realizar para estas vacunas, todas han mostrado parámetros de seguridad aceptables y por ello fueron aprobadas por ANMAT y se pueden aplicar en la población. Si bien se han publicado únicamente resultados de eficacia de protección para edades de 6 a 17 años

(2019), existen datos aún no publicados que indicarían que a edades mayores la vacuna confiere protección. Pero nuevamente debemos resaltar que las vacunas por sí solas no son suficientes para controlar un brote de dengue y que se debe planificar una estrategia de control epidemiológico basada en información, control del vector y vacunación. Esperar a contar con una vacuna para dengue que resulte ideal en cuanto a eficacia, probablemente signifique un alto precio a pagar dados los cambios epidemiológicos que se observan en nuestra región, la probable progresión de la transmisión viral y de la severidad de la enfermedad. Una vacuna ideal para dengue debería: proteger a la población en rangos de edad muy amplios, prevenir la infección o replicación viral una vez que el individuo es picado por un mosquito infectado, prevenir enfermedad sintomática y hospitalizaciones, bloquear la transmisión del virus del infectado al mosquito, conferir protección prolongada y proteger frente a los 4 serotipos, y probablemente frente a diferentes genotipos virales que surjan por evolución del virus de dengue. Recordemos que una buena vacu-

na que no se emplea para vacunar no confiere beneficios al individuo ni a la población. Y aquí debemos considerar, como mencionamos anteriormente, la inmunidad comunitaria que se alcanza cuando la mayor parte de la población se ha inmunizado; este aspecto es fundamental considerando que las actuales vacunas son a virus vivos atenuados, y por lo tanto no pueden aplicarse en mujeres embarazadas o en período de lactancia, ni en inmunosuprimidos. Se desconoce cuál es el porcentaje de una población que debe estar protegida para impedir la transmisión viral, pero hay evidencias que indican que esto es posible dado que la mayor parte de los brotes se autolimitan sin vacunación y con presencia de mosquitos. Sin embargo, los cambios epidemiológicos recientes y la probable anualización o continuidad de los brotes/epidemias podrían indicar que los virus están mutando y modificando su antigenicidad. Se debe prestar atención a la vigilancia viral, considerando que DEN-1 y DEN-2 son los serotipos principalmente asociados a dengue sintomático, mientras que DEN-2 se asocia con dengue severo. ■

Bibliografía

[1] Annex, I. (1999). Summary of product characteristics. *Committee for Proprietary Medicinal Products. The European Public Assessment Report (EPAR). Stocrin. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. London.* Disponible en: <https://farmaceutyciszczepia.pl/wp-content/uploads/2023/09/ChPL-Cominatny.pdf>

Consideraciones éticas

El autor manifiesta no tener ningún conflicto de interés.



Las obras publicadas en este sitio están bajo una Licencia Creative Commons, Atribución-NoComercial 2.5 Argentina

