

Dengue: características de la enfermedad y su prevención

PUNTOS CLAVES

- El dengue es la enfermedad viral transmitida por el mosquito *Aedes aegypti* y constituye un grave problema de salud pública.
- Existen cuatro serotipos virales: DEN-1, DEN-2, DEN-3 y DEN-4 y la infección por un serotipo no genera inmunidad cruzada permanente.
- El principal factor de riesgo de sufrir esta enfermedad es habitar o visitar una región o país con presencia del vector y circulación del virus.
- Cerca del 70 % de la carga se encuentra en los adolescentes y adultos jóvenes.
- Es frecuente como etiología febril en viajeros internacionales hacia áreas con riesgo de Dengue.
- Los factores de riesgo para desarrollar dengue grave son menores de un año, embarazadas, adultos mayores de 65 años, o condiciones subyacentes como diabetes, obesidad, hipertensión, asma, coagulopatía, enfermedad hepática crónica, enfermedad hemolítica y enfermedad renal.
- La infección por un serotipo, seguida por otra infección con un serotipo diferente, también aumenta el riesgo de una persona de padecer dengue grave.
- La OMS recomienda la introducción de una vacuna del dengue como parte de una estrategia global de control de la enfermedad junto con una comunicación adecuada, el control de vectores sostenido (que sigue siendo la principal herramienta de prevención), la atención clínica basada en la evidencia y una estricta vigilancia epidemiológica.
- En Argentina se encuentra aprobada por la ANMAT la vacuna Qdenga del laboratorio Takeda. Puede ser utilizada a partir de los 4 años en personas en un esquema de dos dosis separadas por 3 meses.
- La vacuna Qdenga, una vacuna a virus vivo que demostró una eficacia del 64,2 % para los seropositivos y del 53,4 % para los seronegativos en la prevención del dengue sintomático; disminuyó las internaciones en un 83.6% en niños y adolescentes.
- La vacuna Qdenga está contraindicada en inmunosuprimidos, infección sintomática por VIH o con infección asintomática por VIH cuando va acompañada de indicios de deterioro de la función inmunitaria, embarazo y lactancia.
- La vacuna Qdenga puede administrarse con la vacuna de hepatitis A y fiebre amarilla.

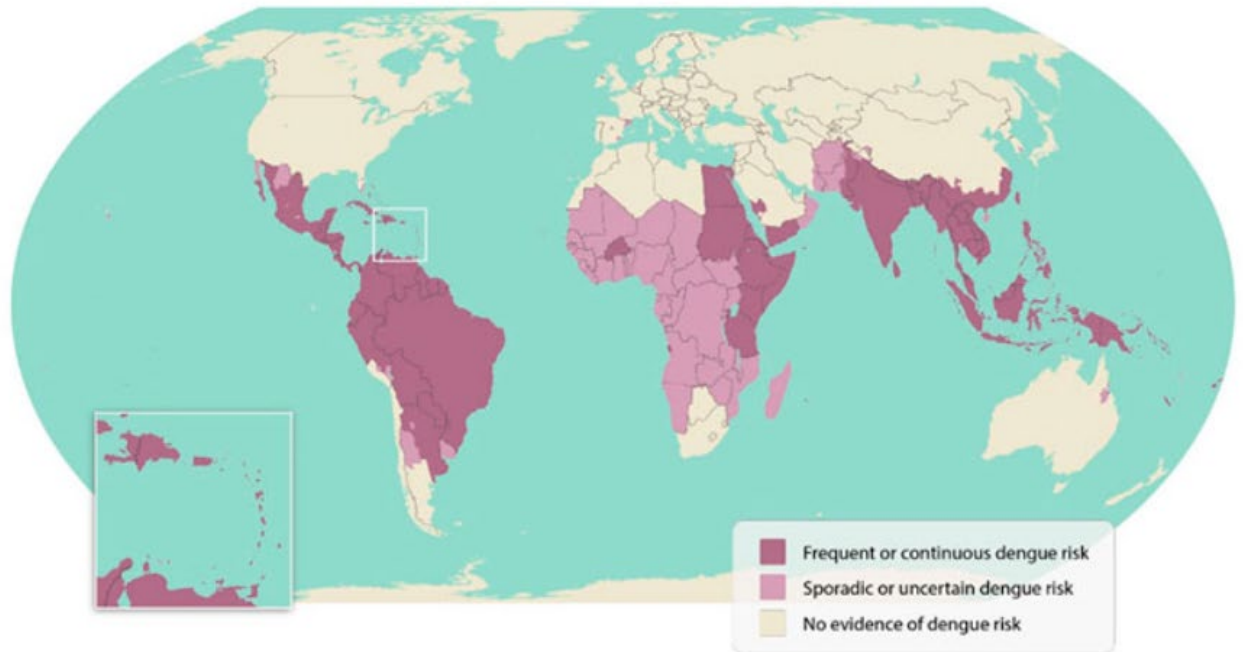
El dengue es la enfermedad viral transmitida por vector más ampliamente diseminada en el mundo y constituye un grave problema de salud pública con alto impacto económico y social.

Unas de las características de la enfermedad son sus modalidades epidemiológicas, en particular, la hiperendemicidad de los serotipos de este virus en muchos países.

La distribución etaria de los casos de dengue varía en los países de la región, si bien cerca del 70 % de la carga se encuentra en los adolescentes y adultos jóvenes.

Se calcula que 3900 millones de personas corren el riesgo de infección por los virus del dengue. Pese a que existe riesgo de infección en 129 países, el 70 % de la carga real se encuentra en Asia. Es cada vez más frecuente como etiología febril en viajeros internacionales.

Según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), en las últimas décadas, la incidencia de dengue ha aumentado. Se estima que se producen 390 millones de infecciones por el virus del dengue cada año, de los cuales 96 millones (24 %) se manifiestan clínicamente, sin distinción del grado de gravedad.



<https://www.cdc.gov/dengue/areaswithrisk/around-the-world.html>

Características de la enfermedad

El dengue es una enfermedad viral, transmitida por mosquitos *Aedes aegypti*, con gran potencial epidémico y ocasionada por cualquiera de los cuatro serotipos virales (DEN-1, DEN-2, DEN-3 y DEN-4). La infección por un determinado serotipo brinda inmunidad homóloga, de larga duración y solo protege a corto plazo para otros serotipos (inmunidad heteróloga). Es decir, no generan inmunidad cruzada permanente, lo que significa que una persona puede infectarse y enfermarse cuatro veces.

Se pueden distinguir dos tipos de respuesta inmune:

Primaria (a predominio de IgM) se detecta en individuos susceptibles

Secundaria (a predominio de IgG). se observa en personas que sufrieron una infección previa por dengue, otro flavivirus e inclusive por vacunación para un flavivirus (por ejemplo: fiebre amarilla).

Patógeno

El virus dengue es un arbovirus que pertenece a la familia flaviviridae, género flavivirus. Este género está compuesto por 73 virus de los cuales unas cuarenta especies se asocian con enfermedad en humanos. Existen 22 especies de flavivirus transmitidos al hombre por mosquitos y 13 por garrapatas; por lo cual son denominadas enfermedades transmitidas por vector. El virión es un icosaedro de 40 a 50 nm de diámetro, con genoma de tipo ARN de cadena simple y polaridad positiva. Hay cuatro serotipos identificados: DEN 1, DEN 2, DEN 3 y DEN 4.

El DENV ingresa por endocitosis y se replica en el citoplasma de la célula infectada, originando tres proteínas estructurales (C, M y E) y siete proteínas no estructurales (NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B, NS5), que cumplen funciones en la replicación viral y en la infección.

Mecanismo de transmisión

El virus se transmite al ser humano por medio de la picadura del mosquito *Aedes aegypti*. Las hembras suelen depositar los huevos en objetos en los que se puede acumular agua. Estos objetos son frecuentes en el interior del domicilio o en área peridomiciliaria. En el estadio adulto, sólo la hembra es hematófaga. Es esencialmente antropofílica (tiene preferencia por los humanos con respecto a otros animales), de hábitos diurnos.

El hombre infectado es el principal portador y multiplicador del virus. No se transmite de persona a persona.

El mosquito se infecta cuando pica al enfermo, antes de que aparezca el período febril (un día previo) y hasta el final del mismo (5-6 días). El mismo se vuelve infectante (período de incubación extrínseco) entre 7 y 14 días después de alimentarse con sangre virémica y lo sigue siendo toda su vida.

La transmisión vertical es rara; muy pocos casos se han reportado, y se ha asociado al serotipo 2, por su capacidad para cruzar la barrera placentaria.

Factores de riesgo

El principal factor de riesgo de sufrir esta enfermedad es habitar o visitar una región o país con presencia del vector y circulación del virus. En las localidades donde circula endémicamente el virus, principalmente áreas urbanas por debajo de los 1800 metros sobre el nivel del mar, el problema se agrava si se carece de agua potable.

Ante esta situación, el agua se almacena en condiciones que favorecen la multiplicación del mosquito (recipientes sin tapa), además de poseer una cantidad mayor de desechos plásticos que sirven para acumular agua.

Es posible que el cambio climático contribuya a aumentar la población en riesgo de dengue, debido, en primer lugar, al incremento de la transmisión en áreas actualmente endémicas y, en segundo lugar, por la expansión del rango geográfico de los mosquitos *Aedes*.

Por otro lado, la urbanización, el aumento de la densidad de población, la migración humana y los desplazamientos forzados asociados con la pobreza, también se espera que impulsen el aumento global de la incidencia del dengue.

Cuadro clínico

El dengue es una enfermedad sistémica y muy dinámica, en la que en pocas horas un paciente puede pasar de un cuadro leve a un cuadro grave. Al inicio de la fiebre, no es posible predecir si el paciente tendrá síntomas y signos leves todo el tiempo, o si evolucionará a una forma grave de la enfermedad. Por lo tanto, el equipo de salud debe realizar un seguimiento estricto del paciente, y éste junto a su grupo familiar deben estar atentos a los signos de alarma, controlando a todo paciente con dengue hasta al menos 48 horas luego de finalizada la etapa febril.

Actualmente la OMS propone una clasificación binaria de la enfermedad, basada en un estudio internacional llamado DENCO (Dengue Control) en: Dengue y Dengue grave, que incluye como manifestaciones, la encefalitis, miocarditis, hepatitis grave y

afectación renal con insuficiencia aguda. Dicha clasificación facilitaría el manejo clínico de los enfermos. Luego de la picadura del mosquito, el virus se replica en los ganglios regionales y en 2 a 3 días se disemina por sangre (monocitos, linfocitos B y T) a otros tejidos. La enfermedad se puede dividir en tres etapas: febril, crítica y de recuperación.

El período de incubación varía de 3 a 14 días (promedio 5 a 8 días).

Las formas de presentación y la gravedad de la enfermedad varían con la edad. En los niños, especialmente lactantes, habitualmente es asintomática (80%) o similar a otros cuadros virales, con fiebre, astenia, anorexia, odinofagia y rash, autolimitada. En estas formas de presentación el antecedente epidemiológico es fundamental para la sospecha clínica.

El Dengue o Dengue clásico o “fiebre quebrantahuesos” es la forma de presentación más frecuente, con un cuadro febril agudo ($\geq 39^{\circ}\text{C}$) de hasta 7 días de duración, sin síntomas respiratorios, presencia de malestar general, cefalea, dolor retroocular, dolores musculares y articulares, náuseas y vómitos. Alrededor del 50% de los casos se acompañan de exantema pruriginoso que se inicia en el tronco y se extiende a extremidades, con vitropresión positiva. Puede ser inespecífico, morbiliforme o escarlatiniforme, con afectación palmo-plantar. Ser fugaz o persistir varios días. En un 30% puede presentar hemorragias leves como gingivitis, epistaxis, petequias, prueba del torniquete positiva, etc.

La enfermedad grave se desarrolla hasta en un 5% de los pacientes y probablemente se relacione con una mayor virulencia de la cepa circulante o factores del huésped. Entre ellos se mencionan los menores de un año, embarazadas, adultos mayores de 65 años, o condiciones subyacentes como diabetes, obesidad, hipertensión, asma, coagulopatía, enfermedad hepática crónica, enfermedad hemolítica, enfermedad renal, etc. Se ha asociado más a los serotipos DEN 2 y DEN 3.

La infección por un serotipo, seguida por otra infección con un serotipo diferente, también aumenta el riesgo de una persona de padecer dengue grave debido a un fenómeno conocido como enfermedad amplificada por anticuerpos (ADE). Esto ocurre cuando los anticuerpos generados contra un primer virus no son capaces de neutralizar al virus que ocasiona la segunda infección, pero se unen a él facilitando su entrada a las células (usando receptores Fc-gamma), y potenciando la infección, llegando incluso a células que normalmente no infectaría. El aumento en el número de células infectadas resulta en una mayor carga viral y mayor respuesta inmunitaria del huésped (citoquinas y mediadores inflamatorios), algunos de los cuales pueden contribuir a la extravasación de plasma.

Esta situación puede ocurrir hasta muchos años después de ocurrida la infección primaria, pero no implica, necesariamente, que toda infección secundaria conduzca a dengue grave.

El Dengue grave puede en algunas ocasiones iniciarse como un dengue clásico y luego de 4 o 5 días la temperatura disminuye y aparecen manifestaciones hemorrágicas, pérdida de plasma por aumento de la permeabilidad vascular y presencia de colecciones líquidas en cavidades serosas (derrame pleural, ascitis, derrame pericárdico) que pueden conducir a un shock.

Dengue sin signos de alarma

Los casos de dengue, sin signos de alarma, pueden ser tratados en forma ambulatoria, si toleran líquidos por boca y tienen una diuresis adecuada, excepto que presentes condiciones co-existentes (< 3 meses, embarazo, diabetes mellitus, obesidad, cardiopatía, hemoglobinopatía, etc.) o riesgo social. Deben controlarse cada 24-48 hs. hasta dos días de remitida la fiebre

Dengue con signos de alarma

Es importante detectar rápidamente los signos de alarma para iniciar la reposición de líquidos endovenosos, evitar el shock hipovolémico y disminuir el riesgo de muerte.

Los signos son:

- Dolor abdominal intenso y sostenido.
- Vómitos persistentes.
- Derrame seroso (derrame pleural, ascitis, derrame pericárdico), detectado por clínica, por laboratorio (hipoalbuminemia) o por imágenes (Rx o ecografía).
- Sangrado de mucosas.
- Cambio del estado mental del paciente: somnolencia o irritabilidad.
- Hepatomegalia (> a 2 cm.) la hepatomegalia brusca se observa sobre todo en niños.
- Incremento brusco del hematocrito, concomitante con rápida disminución del recuento de plaquetas.

Los pacientes con dengue y signos de alarma se clasifican como dengue grave si tienen los siguientes criterios:

- Shock hipovolémico, por fuga de plasma
- Distres respiratorio, por acumulación de líquidos
- Sangrado grave
- Daño orgánico importante

Diagnóstico

El diagnóstico se basa en:

Laboratorio

es frecuente encontrar:

- Leucopenia
- Trombocitopenia
- En las formas no complicadas el hematocrito y la hemoglobina son normales, al igual que el tiempo de protrombina y el KPTT.
- En los pacientes con hemorragia aparece trombocitopenia, de moderada a grave ($< 100000 / \text{mm}^3$), antes o simultáneamente a la elevación del hematocrito (20 % por encima del promedio para la edad). Los niveles de hematocrito se correlacionan con la pérdida del volumen plasmático y la gravedad de la enfermedad.

Etiológico:

La técnica a utilizar dependerá del tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas.

Durante los primeros 5 días del inicio de los síntomas: se utilizarán técnicas de detección de ARN viral que son de alta sensibilidad y especificidad. También puede ser detectado el Ag NS1, que confirma diagnóstico de DENV.

Con 5 o más días de evolución: se solicitará serología para IgM (ELISA, Hemaglutinación indirecta) y una segunda muestra después de los 15 días de la primera, para dosar anticuerpos neutralizantes (IgG). Los resultados negativos descartan dengue.

Prevención por Vacunas

La recomendación del Grupo Asesor de Expertos de la OMS es que la introducción de una vacuna del dengue debe ser parte de una estrategia global de control de la enfermedad junto con una comunicación adecuada, el control de vectores sostenido (que sigue siendo la principal herramienta de prevención), la atención clínica basada en la evidencia y una estricta vigilancia epidemiológica.

El desarrollo de una vacuna contra el dengue ha llevado muchos años de investigaciones, con avances y retrocesos, ya que esta enfermedad puede evolucionar hacia una forma grave o hemorrágica y los mecanismos por lo que esto se produce están mediados por los propios anticuerpos. Y este fue el gran desafío de las vacunas.

La primera vacuna registrada en Argentina fue la vacuna Dengvaxia® del laboratorio Sanofi. Es una vacuna atenuada, tetravalente, quimérica (cepa 17D de la fiebre amarilla + virus dengue). Fue aprobada en marzo de 2017 por la (ANMAT) con la indicación de ser administrada en personas de entre 9 a 45 años.

Estudios posteriores demostraron un perfil de seguridad diferente en personas seronegativas y en personas seropositivas. Existe un mayor riesgo de hospitalización por dengue grave en personas seronegativas. En estos pacientes seronegativos la vacuna actuaría como una primera infección y una reinfección por el virus salvaje causaría el aumento de la gravedad clínica.

Por esta razón, se recomendó inicialmente a los países considerar la introducción de la vacuna cuando la seroprevalencia \geq al 70 % y no recomendarla cuando la seroprevalencia es inferior al 50 %. Posteriormente, de acuerdo con los análisis realizados, la OMS recomienda realizar pruebas de pesquisa de dengue antes de la vacunación. Esta prueba de detección debe ser específica para minimizar la vacunación de seronegativos y sensible que permita identificar los seropositivos que se beneficiaran con la vacunación. También se observó un mayor riesgo de hospitalización por dengue y dengue grave entre los 2 y 5 años y una menor eficacia en los más pequeños.

Todo esto llevó a una actualización del prospecto aprobado por ANMAT en junio de 2020, que incluye una advertencia para aquellas personas que no han padecido la enfermedad, y solo indicarla a individuos de 12 a 45 años, con un esquema de tres dosis con 6 meses de intervalo entre cada una.

Actualmente la vacuna Dengvaxia® no se encuentra disponible en Argentina.

VACUNA TAK – 003 (QDENG TAKEDA ®)

La vacuna fue aprobada por ANMAT en abril de 2023 y se encuentra disponible en la Argentina.

Composición:

Es una vacuna a virus vivo atenuado. Producida en células Vero mediante tecnología de ADN recombinante. Genes de las proteínas de premembrana (PreM) y de la proteína de la envoltura (E) específicas de cada serotipo, insertados en el esqueleto del dengue tipo 2.

Dosis:

Una dosis de 0.5 ml de esta vacuna contiene 3.6; 4.0; 4.6 y 5.1 log₁₀ unidades formadoras de placa de DEN-1, DEN-2, DEN-3 y DEN-4 respectivamente.

Inmunogenicidad, Seguridad y Eficacia:

Un estudio fase 2 (DEN-204) evaluó seguridad e inmunogenicidad y demostró que la vacuna es bien tolerada e inmunogénica contra los cuatro serotipos de dengue independientemente del status serológico inicial.

Los datos de este estudio proporcionaron la base para el diseño de un estudio de fase III que evalúa la eficacia de dos dosis separadas por tres meses.

El ensayo denominado TIDES (Tetravalent Immunization against Dengue Efficacy Study) es un estudio de fase III a doble ciego, aleatorizado y controlado con un grupo placebo, con el objetivo de evaluar la seguridad y eficacia de 2 dosis de TAK-003 en la prevención del dengue sintomático confirmado por laboratorio de cualquier gravedad y debido a cualquiera de los cuatro serotipos del virus del dengue en niños y adolescentes de 4 a 16 años.

Se realizó un seguimiento a 36 meses luego del esquema completo de vacunación sobre más de 20 mil niños y adolescentes en 26 centros de investigación de 8 países endémicos (5 de América Latina y 3 de Asia). Incluyó participantes seropositivos como seronegativos.

Demostraron que la vacuna, respecto del placebo, logró una eficacia del 64,2 % para los seropositivos y del 53,4 % para los seronegativos en la prevención del dengue sintomático; disminuyó las internaciones en un 83,6% (similar en seropositivos y seronegativos) y redujo en un 65,4% la probabilidad de desarrollar dengue grave. No se ha realizado ningún estudio de eficacia clínica en sujetos a partir de los 17 años. La eficacia de Qdenga en los sujetos a partir de los 17 años se ha inferido de la eficacia clínica obtenida entre los 4 y los 16 años de edad extrapolando los datos de inmunogenicidad. La inmunogenicidad de Qdenga en adultos de 18 a 60 años se evaluó en el DEN-304, un estudio de fase III doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo en un país no endémico (EE. UU.). Se espera protección contra la enfermedad del dengue en los adultos, aunque se desconoce la magnitud real de la eficacia con respecto a la observada en niños y adolescentes.

Reacciones adversas:

En los estudios clínicos, las reacciones notificadas con más frecuencia en sujetos de 4 a 60 años fueron dolor en el lugar de inyección (50 %), cefalea (35 %), mialgia (31 %), eritema en el lugar de inyección (27 %), malestar (24 %), astenia (20 %) y fiebre (11 %).

Estas reacciones adversas generalmente ocurrieron en los 2 días posteriores a la inyección, fueron de intensidad leve a moderada, tuvieron una duración breve (de 1 a 3 días) y fueron menos frecuentes tras la segunda inyección de Qdenga que después de la primera inyección.

Viremia vacunal: En un estudio clínico (DEN-205) se observó una viremia vacunal transitoria después de la vacunación con Qdenga® en el 49 % de los participantes del estudio que no habían sufrido la infección del dengue anteriormente y en el 16 % de los participantes del estudio que sí la habían sufrido con anterioridad. La viremia vacunal comenzaba normalmente en la segunda semana tras la primera inyección, y su duración media era de 4 días. La viremia vacunal se asoció en algunos sujetos a síntomas transitorios de leves a moderados, como cefalea, artralgia, mialgia y erupción. Rara vez se ha detectado viremia vacunal después de la segunda dosis.

Esquema y Vía de administración:

Indicada a partir de los 4 años con esquema de dos dosis (0 y 3 meses). No se ha establecido necesidad de revacunación. Se administra por vía subcutánea.

No existen datos sobre el uso de Qdenga® en sujetos mayores de 60 años de edad, sin embargo, puede ser administrada sin límite de edad.

Forma farmacéutica:

Qdenga® polvo y disolvente para solución inyectable en jeringa precargada.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la vacuna, o hipersensibilidad a una dosis previa de Qdenga.

Personas con inmunodeficiencias congénitas o adquiridas, incluidos los tratamientos inmunosupresores como la quimioterapia o altas dosis de corticoesteroides sistémicos (p. ej., 20 mg/día o 2 mg/kg de peso corporal por día de prednisona durante 2 semanas o más) en las 4 semanas previas a la vacunación, al igual que con otras vacunas atenuadas vivas.

Personas con infección sintomática por VIH o con infección asintomática por VIH cuando va acompañada de indicios de deterioro de la función inmunitaria.

Mujeres embarazadas.

Mujeres en periodo de lactancia.

Administración simultánea:

Si bien la vacuna Qdenga® puede administrarse junto a la vacuna de hepatitis A y Fiebre Amarilla, el Departamento Científico está de acuerdo con la administración concomitante de la vacuna Qdenga® con otras vacunas. Esta decisión se basa en la evidencia de ausencia de interferencia en la mayoría de las vacunas que se coadministran, el análisis del perfil de seguridad de las dosis aplicadas en Vacunar, donde la mayoría de los efectos adversos reportados fueron semejantes a los observados en los estudios clínicos de la vacuna y ante la necesidad de cumplir con las vacunas del calendario y las estacionales como antigripal. Por lo tanto a partir de la fecha pueden coadministrarse otras vacunas el mismo día de la vacunación o en días diferidos sin respetar ningún intervalo, salvo las vacunas a virus vivos triple viral y varicela que sino se administran el mismo día se debe respetar un intervalo de 4 semanas entre las mismas.

Departamento Científico

Fundación Vacunar

Octubre 2023

Fuentes:

Enfermedad por el virus del Dengue. Actualización en vacunas 2021: recomendaciones y desafíos. Sociedad Argentina de Pediatría.

Consenso sobre enfermedades infecciosas regionales en la Argentina.

Sociedad Argentina de Pediatría – Comité Nacional de Infectología

https://www.sap.org.ar/docs/profesionales/consensos/consenso_dengue_sap2016.pdf

Boletín Epidemiológico Nacional -SE 29- Dirección de Epidemiología, Ministerio de Salud de la Nación.

Comité Asesor de Vacunas. AEP

<https://vacunasaep.org/profesionales/enfermedades/dengue>

Guía preliminar en revisión de dengue para el equipo de salud. Ministerio de Salud de la Nación

<https://www.msal.gob.ar/images/stories/cofesa/2009/acta-02-09/anexo-6-guia-dengue-02-09.pdf>

WHO. Global Strategy for Dengue Prevention and Control 2012–2020.

www.who.int/denguecontrol/9789241504034/en/