

## Desafíos en el control de la epidemia de dengue en Brasil

El dengue es una enfermedad febril aguda causada por 4 virus genéticamente relacionados, pero antigénicamente diferentes y transmitida por vectores artrópodos, lo que caracteriza una arbovirosis. En Brasil, el vector del dengue es la hembra del mosquito *Aedes aegypti*, y en algunas regiones de África y Asia puede transmitirse a través de *Aedes albopictus*, familia Flaviviridae y género Flavivirus. El virus del dengue (DENV) es ARN de cadena sencilla y sentido positivo.<sup>(1,2)</sup>

Con el aumento histórico de casos, de internaciones y de muertes en 2024, las epidemias de dengue son un importante desafío para el Sistema Único de Salud (SUS) y la economía brasileña.

Las evidencias indican que el mosquito transmisor vino de los barcos que salieron de África con esclavos. En Brasil, la primera epidemia documentada sucedió en 1981-1982, en Boa Vista (estado de Roraima), causada por los serotipos 1 y 4. Cuatro años después, en 1986, hubo epidemias que llegaron al estado de Rio de Janeiro y a algunas capitales de la región Nordeste. Desde entonces, el dengue ocurre de forma endémica y se alterna con el surgimiento de epidemias, generalmente asociadas a la introducción de nuevos serotipos en áreas sin transmisión o al cambio del serotipo predominante, siguiendo la expansión del mosquito vector.<sup>(3,4)</sup> Las epidemias de dengue producen un importante impacto en el sistema de salud, tanto por la sobrecarga de la asistencia, como por el aspecto económico.<sup>(5)</sup>

La urbanización descontrolada con la acumulación de contenedores no biodegradables como botellas y neumáticos, la acumulación de basura y plantas en macetas en áreas abiertas de las casas y alrededor de las viviendas proporcionó el medio acuático necesario para el desarrollo de los mosquitos. Aliado a esto, la ocupación desordenada de los espacios públicos, la falta de saneamiento básico, principalmente en los alrededores de los grandes centros urbanos, y los factores climáticos, como el aumento de la temperatura y de las lluvias, mantienen las condiciones favorables para la expansión del mosquito. Por lo tanto, es fundamental resaltar el papel del Estado en las epidemias de dengue, ya que es el Estado quien debe proporcionar condiciones dignas de vivienda y garantizar el saneamiento básico a toda la población.

El dengue tiene un comportamiento endémico, con riesgo de epidemias principalmente entre el mes de octubre de un año y mayo del año siguiente, y se extiende mayormente en el Mediterráneo Oriental, Sudeste Asiático, África, Pacífico Oriental y América del Sur. En el mundo hay cerca de 2500 millones de personas con riesgo de contraer dengue, y los casos notificados son más de 100 millones por año. Hasta 500.000 personas desarrollan

formas graves y potencialmente mortales de la infección.<sup>(5,6)</sup> En la última década, las epidemias de dengue en Brasil han aumentado su frecuencia e importancia, al igual que en varias partes del mundo, y se observa un número creciente de casos graves y muertes, además de un aumento de casos de chikungunya y zika, también transmitidos por el mosquito *Aedes aegypti*.

En el primer trimestre de 2024, Brasil registró más de 2,5 millones de casos, récord histórico en ese período, con más de mil muertes. El virus del dengue tiene cuatro serotipos diferentes: DENV-1, DENV-2, DENV-3 y DENV-4 y todos pueden causar la enfermedad. Los cuatro serotipos circulan simultáneamente en el territorio nacional, pero el serotipo 1 es el más predominante.<sup>(3,4)</sup>

La respuesta inmunológica de producción de anticuerpos generada después de la infección primaria de un determinado serotipo también induce la respuesta heterotípica (infección por otro serotipo) de corto plazo, durante algunos meses, después de la infección primaria. Sin embargo, la memoria inmunológica es capaz de neutralizar un serotipo homólogo (el mismo serotipo de la infección anterior) de dengue, es decir, la inmunidad específica del serotipo permanece durante toda la vida. Una nueva infección con un serotipo diferente (heterólogo) puede empeorar el cuadro clínico y causar un dengue grave y potencialmente mortal. Durante la segunda infección, los anticuerpos producidos en la primera infección pueden reaccionar de forma cruzada, aunque no sean totalmente neutralizantes. Esta respuesta inmunológica puede ser excesivamente reactiva, dependiente de una segunda infección, y provocar una enfermedad grave y fallecimiento.<sup>(7-9)</sup>

El cuadro clínico del dengue es una consecuencia de una respuesta inmune, que incluye leucocitos, principalmente macrófagos y monocitos, producción de citocinas e inmunocomplejos, provocando un proceso inflamatorio endotelial generalizado, causando un aumento de la permeabilidad por disfunción vascular endotelial, extravasación de líquidos al intersticio, caída de la presión arterial y manifestaciones hemorrágicas relacionados con trombocitopenia y agresión a los hepatocitos (hepatitis aguda). La proteína no estructural del virus del dengue (NS1) también tiene la capacidad de modificar la permeabilidad vascular por interacción directa con el endotelio vascular y liberación de citocinas vasoactivas de las células del sistema inmunitario.<sup>(7)</sup> El aumento de la permeabilidad vascular lleva al choque y a la hipoperfusión de órganos, que tiene como resultado la afectación progresiva de los órganos, la acidosis metabólica, la coagulación intravascular diseminada (CID) e la insuficiencia renal aguda. Hay variaciones en la patogenicidad entre cepas y serotipos, y el título viral se correlaciona con la gravedad de la enfermedad. Los factores del huésped también son importantes en casos de mayor gravedad, como los extremos de edad, comorbilidades y factores genéticos.<sup>(4,7,10)</sup>

El diagnóstico clínico del dengue puede ser difícil, dependiendo de dónde se encuentre el paciente y cómo presente los síntomas. El cuadro clínico del dengue puede confundirse con una serie de patógenos como el virus del

zika y chikungunya, entre otros. El período de incubación del dengue es entre 3 y 14 días, un promedio de 5 a 6 días.<sup>(4-19)</sup>

La fase aguda del dengue ocurre los primeros cinco días de síntomas. Durante este período, es posible identificar el virus en la sangre. Las pruebas moleculares como *reverse transcription polymerase chain reaction* (RT-PCR) pueden detectar el ARN del DENV. La proteína no estructural NS1 también puede detectarse en los primeros cinco días de síntomas a través de pruebas inmunocromatográficas. El resultado negativo de la prueba molecular o NS1 no es concluyente, dependiendo del tiempo de evolución de la enfermedad. El ensayo inmunoenzimático de captura de anticuerpos IgM (MAC-ELISA) puede utilizarse para la detección cualitativa de anticuerpos IgM, que ocurre después del sexto día de inicio de los síntomas. La IgM puede permanecer por 90 días o más. Los anticuerpos IgG comienzan a detectarse a partir del séptimo día del inicio de los síntomas en la infección primaria; sin embargo, en la infección heteróloga (segunda infección) pueden detectarse a partir del primer día del inicio de los síntomas.<sup>(4,9,10)</sup>

Cerca del 80 % de las infecciones primarias por los DENV no presentan síntomas, y la infección puede pasar desapercibida. La primera manifestación clínica del dengue es la fiebre abrupta, que dura de dos a siete días, generalmente alta (39 °C a 40 °C), asociada con cefalea, adinamia, mialgias, artralgias y dolor retroocular. También puede haber otros síntomas como anorexia, náuseas, vómitos y diarrea. Alrededor del 50 % de los casos presenta exantema, de tipo maculopapular principalmente, y afecta la cara, el tronco y los miembros, inclusive las plantas de los pies y las palmas de las manos. La mayoría de las veces, los síntomas mejoran a partir del séptimo día, y la recuperación clínica lleva cerca de dos a tres semanas.<sup>(4,7,18)</sup>

Cerca del 10 % de los casos sintomáticos puede evolucionar hacia una enfermedad grave. Los signos de alarma deben ser considerados, y se debe orientar a los pacientes a buscar atención médica en el caso de que estos se presenten. La mayoría de los signos de alarma son consecuencia de un incremento de la permeabilidad vascular, que marca el inicio del desmejoramiento clínico del paciente y su posible evolución hacia el choque por extravasación de plasma. La trombocitopenia y la CID pueden causar hemorragias graves. Los principales signos de alarma del dengue son: dolor abdominal intenso (espontáneo o a la palpación) y continuo, vómitos persistentes, acumulación de líquidos (hinchazón, ascitis, derrame pleural, derrame pericárdico), hipotensión postural o lipotimia, hepatomegalia, sangrado de mucosas, letargia e irritabilidad.<sup>(4,7,18)</sup>

Hasta el momento, no existen medicamentos antivirales para el dengue. El tratamiento es de apoyo, hidratación y sintomático. Se contraindica el uso de antiinflamatorios y de ácido acetilsalicílico (aspirina) porque modifican la agregación plaquetaria y aumentan los riesgos de sangrado. En varios ensayos se han estudiado anticuerpos monoclonales específicos para DENV1 que muestran una fuerte potencia neutralizante, pero no presentan reactividad cruzada con otros serotipos.<sup>(9,10)</sup>

Las estrategias actuales para controlar el dengue se limitan a esfuerzos para suprimir el número de mosquitos inmaduros y adultos, mediante la pulverización de insecticidas, campañas mediáticas para reducir los criaderos domiciliarios y peridomiciliarios e instrucciones para el uso de repelentes. A pesar de haber lugares donde se invierten recursos considerables en estas actividades, es difícil sustentar la eliminación de las densidades de mosquitos, por eso continúa habiendo brotes estacionarios, principalmente donde falta saneamiento básico. Otra estrategia prometedora para el control del dengue es el uso de mosquitos modificados: desde que se descubrió que los mosquitos infectados por la bacteria *Wolbachia* tienen una capacidad limitada de transmitir arbovirus, se iniciaron programas pioneros para introducir mosquitos infectados con *Wolbachia* en Brasil, Indonesia, Colombia y Singapur, pero aún no hay resultados concluyentes.<sup>(11-13)</sup>

La vacuna ideal contra el dengue debe producir una respuesta de largo plazo contra los cuatro serotipos. Actualmente hay dos vacunas licenciadas en Brasil: la Dengvaxia (Sanofi-Pasteur) y la Qdenga (Takeda Pharma). Ambas son vacunas compuestas de virus vivo atenuado. Las dos vacunas utilizan tecnología de ADN recombinante, en la que los genes de los diferentes serotipos del virus del dengue se insertan en la estructura genética de un virus atenuado. La diferencia entre las vacunas está en el virus atenuado utilizado como estructura genética: la Dengvaxia usa el virus de vacunación de la fiebre amarilla, y la QDenga<sup>®</sup> usa el propio DENV-2 atenuado.<sup>(14,15)</sup>

En Brasil, la Dengvaxia<sup>®</sup> está indicada para niños a partir de 6 años hasta los 45, el esquema completo es con tres dosis. En el ensayo de fase III, se demostró que los niños que eran originalmente seronegativos para DENV y recibieron la vacuna presentaron un mayor riesgo de dengue grave después de adquirir la infección, por la respuesta inmunológica exacerbada. Por lo tanto, la vacuna está aprobada solo para individuos que hayan tenido una infección previa por dengue confirmada por laboratorio y que vivan en áreas endémicas. La QDenga<sup>®</sup> está indicada a partir de los 4 años de edad hasta los 60, con dos dosis y un intervalo de tres meses entre las dosis. Tanto los individuos seronegativos como los seropositivos para dengue pueden aplicarse la vacuna. Las vacunas demuestran ser eficaces para la prevención del dengue y para la reducción de internaciones.<sup>(16)</sup> La Dengvaxia<sup>®</sup> raramente se utiliza más en áreas endémicas debido a la necesidad de pretriaje de anticuerpos contra el dengue.

En el Instituto Butantan (São Paulo, Brasil) se está evaluando una vacuna de dosis única llamada Butantan-DV recombinante con virus vivo atenuado. Un estudio publicado recientemente mostró un 84 % de eficacia general en dos años en individuos de entre 2 y 60 años.<sup>(17)</sup>

El control del dengue continúa siendo un gran desafío para Brasil. Las condiciones climáticas no cambiarán en los próximos años, al contrario, la previsión es de calor excesivo y lluvias intensas con inundaciones. Brasil es el primer país del mundo que ofrece la vacuna en el Sistema Único de Salud (SUS). Las vacunas contra el dengue dan una esperanza, pero su impacto aún no fue totalmente dilucidado en grandes poblaciones, además son li-

mitadas para inmunodeprimidos y personas mayores y contraindicadas para embarazadas. Aunque el papel individual de la población sea importante para eliminar los criaderos del mosquito, el Estado tiene un papel fundamental para establecer una política nacional de promoción del saneamiento básico y de mejora de la infraestructura de los alrededores de los grandes centros urbanos, además de capacitar a los equipos multidisciplinarios de los servicios de salud en el rápido reconocimiento de los casos graves y tratamiento adecuado para reducir la mortalidad.

## Referencias

1. Cattarino L, Rodríguez-Barraquer I, Imai N, Cummings DAT, Ferguson NM. Mapping global variation in dengue transmission intensity. *Sci Transl Med*. 2020;12(528):eaax4144.
2. Stanaway JD, Shepard DS, Undurraga EA, Halasa YA, Coffeng LE, Brady OJ, et al. The global burden of dengue: an analysis from the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet Infect Dis*. 2016;16(6):712–23.
3. Brasil. Ministério da Saúde. Disponível <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/2024/abril/vinte-estados-apresentam-tendencia-de-estabilidade-ou-queda-na-incidencia-de-dengue>. Acessado em 07/04/2024.
4. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente. Departamento de Doenças Transmissíveis. Dengue: diagnóstico e manejo clínico: adulto e criança. 6a ed. Brasília(DF): Ministério da Saúde; 2024.
5. Shepard DS, Undurraga EA, Halasa YA, Stanaway JD. The global economic burden of dengue: a systematic analysis. *Lancet Infect Dis*. 2016;16(8):935–41.
6. Bowman LR, Donegan S, McCall PJ. Is dengue vector control deficient in effectiveness or evidence? systematic review and meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis*. 2016;10(3):e0004551.
7. Khan MB, Yang ZS, Lin CY, Hsu MC, Urbina AN, Assavalapsakul W, Wang WH, Chen YH, Wang SF. Dengue overview: An updated systemic review. *J Infect Public Health*. 2023;16(10):1625–42.
8. Paz-Bailey G, Adams LE, Deen J, Anderson KB, Katzelnick LC. Dengue. *Lancet*. 2024;17;403(10427):667–82.
9. Federação Brasileira de Associações de Ginecologia e Obstetrícia/Ministério da Saúde. Manual de prevenção, diagnóstico e tratamento da dengue na gestação e no puerpério. São Paulo: Federação Brasileira de Associações de Ginecologia Obstetrícia/ Ministério da Saúde; 2024. 51 p.
10. Sarker A, Dhama N, Gupta RD. Dengue virus neutralizing antibody: a review of targets, cross-reactivity, and antibody-dependent enhancement. *Front Immunol*. 2023 2;14:1200195.
11. Huber JH, Childs ML, Caldwell JM, Mordecai EA. Seasonal temperature variation influences climate suitability for dengue, chikungunya, and Zika transmission. *PLoS Negl Trop Dis*. 2018;12(5):e0006451.
12. Pinto SB, Riback TI, Sylvestre G, Costa G, Peixoto J, Dias FB, et al. Effectiveness of Wolbachia-infected mosquito deployments in reducing the incidence of dengue and other Aedes-borne diseases in Niterói, Brazil: A quasi-experimental study. *PLoS Negl Trop Dis*. 2021;15(7):e0009556.
13. Velez ID, Tanamas SK, Arbelaez MP, Kutcher SC, Duque SL, Uribe A, et al. Reduced dengue incidence following city-wide wMel Wolbachia mosquito releases throughout three Colombian cities: Interrupted time series analysis and a prospective case-control study. *PLoS Negl Trop Dis*. 2023;17(11):e0011713.
14. Halstead SB. Three dengue vaccines - what now? *N Engl J Med*. 2024;390(5):464-5.
15. The Lancet Infectious Diseases. Can we control dengue? *Lancet Infect Dis*. 2023;23(10):1095.
16. Brasil. Ministério da Saúde. Entenda como funciona a vacina contra dengue ofertada pelo SUS [citado 2024 Abr 7]. Disponível: <https://agenciagov.etc.com.br/noticias/202401/entenda-como-funciona-a-vacina-contra-dengue-ofertada-pelo-sus>.
17. Kallás EG, Cintra MA, Moreira JA, Patiño EG, Braga PE, Tenório JC, Infante V, et al. Live, attenuated, tetravalent butantan-dengue vaccine in children and adults. *N Engl J Med*. 2024;390(5):397-408.

18. Seixas JBA, Giovanni Luz K, Pinto Junior V. Atualização clínica sobre diagnóstico, tratamento e prevenção da dengue. *Acta Med Port.* 2024 1;37(2):126-35.
19. World Health Organization (WHO). Dengue and severe dengue. [consultado 2024 Apr 7]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dengue-and-severe-dengue>

**Eduardo Alexandrino Medeiros**

(<https://orcid.org/0000-0002-6205-259X>)

*Disciplina de Infectologia, Escola Paulista de Medicina, Universidade*

*Federal de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil*

*Comissão de Controle de Infecção Hospitalar do Hospital São Paulo,*

*Hospital Universitário, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP,*

*Brasil*

**Como citar:**

Medeiros EA. Desafios en el control de la epidemia de dengue en Brasil [editorial]. *Acta Paul Enferm.* 2024:eEDT012.

**DOI:** <http://dx.doi.org/10.37689/acta-ape/2024EDT012>

