

Complejidad epidemiológica de la infección por el virus dengue en Latinoamérica e impacto en las estrategias regionales de vacunación. Análisis del Grupo de Expertos en Arbovirosis de la Fundación “Fighting Infectious Diseases in Developing Countries” (FIDEC)

Epidemiological complexity of dengue virus infection in Latin America and its impact on regional vaccination strategies. Analysis by the Arbovirus Expert Group of the Foundation for Fighting Infectious Diseases in Developing Countries (FIDEC)

Jaime R. Torres¹, Hebe Vázquez², Xavier Sáez-Llorens³, Angela Gentile⁴, João Bosco Siqueira Jr.⁵, María A. Morales⁶, Wilfrido Coronel R.⁷, María L. Avila-Agüero⁸, Ana Bispo⁹, Nancy Sandoval Paiz¹⁰, Tomas Orduna¹¹, José Brea del Castillo¹², Ricardo Ruttimann¹³, Jorge Chaverri Murillo¹⁴ y Yori Roque¹⁵

¹Sección de Infectología, Instituto de Medicina Tropical, Universidad Central de Venezuela, Caracas, Venezuela.

²Grupo de Vacunas de la Fundación Centro de Estudios Infectológicos (FUNCEI), Buenos Aires, Argentina y Fidec, Coral Gables, USA.

³Departamento de Investigación y Servicio de Infectología Pediátrica del Hospital del Niño “Dr. José Renán Esquivel”, Panamá.

⁴Departamento de Epidemiología Hospital de Niños R. Gutiérrez, Universidad de Buenos Aires, Argentina.

⁵Institute of Tropical Pathology and Public Health/ Federal University of Goias Brasil.

⁶Centro Colaborador OPS/OMS en Fiebres Hemorrágicas Virales y Arbovirus: Instituto Nacional de Enfermedades Virales Humanas “Dr. Julio I. Maiztegui” (INEVH)-ANLIS. Argentina.

⁷Medicina Tropical Universidad de Cartagena. Cartagena. Colombia

⁸Servicio de Infectología en el Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”, San José, Costa Rica.

⁹Laboratório de Arbovírus e Vírus Hemorrágicos - Instituto Oswaldo Cruz / Fundação Oswaldo Cruz - Rio de Janeiro, Brasil.

¹⁰Hospital Roosevelt, Guatemala City, Guatemala.

¹¹Medicina Tropical/Medicina del Viajero - Hospital de Infecciosas F. J. Muñiz de Buenos Aires, Argentina.

¹²Facultad de Ciencias de la Salud del Instituto Tecnológico de Santo Domingo – INTEC, República Dominicana.

¹³Grupo Asesor Estratégico sobre las Enfermedades Prevenibles por Vacunación de la OPS.

¹⁴Hospital Dr. Rafael Angel Calderón Guardia, Servicio de Infectología, San José, Costa Rica.

¹⁵Hospital Metropolitano de Santiago. Santiago de los Caballeros, República Dominicana.

Recibido: 17 de abril de 2025

Resumen

En marzo de 2024, en la Ciudad de Panamá, se llevó a cabo una reunión preliminar del Foro Latinoamericano de Dengue, un grupo regional multidisciplinario de especialistas en arbovirosis, convocados por la Fundación “Fighting Infectious Diseases in Developing Countries” (FIDEC), con un objetivo: analizar en detalle la compleja problemática del dengue en el continente y desarrollar un marco estratégico que permita optimizar el abordaje del control y prevención de la enfermedad en América Latina. Este enfoque abarca todos los aspectos relacionados con la enfermedad del dengue, incluyendo prevención, diagnóstico, tratamiento, control del vector, los aspectos ambientales

Abstract

In March 2024, a preliminary meeting of the Latin American Dengue Forum, a regional multidisciplinary group of arbovirus specialists convened by the Foundation “Fighting Infectious Diseases in Developing Countries” (FIDEC), was held in Panama City. The objective was to analyze in detail the complex issue of dengue on the continent and to formulate a strategic framework aimed at optimizing the control and prevention of the disease in Latin America. This approach encompasses all aspects related to dengue disease, including prevention, diagnosis, treatment, vector control, environmental considerations, and analysis of the effects of regulations and policies. In November of that

Correspondencia a:

Dra. Hebe Vázquez
hebevazquez@gmail.com

y el análisis del impacto de las regulaciones y políticas. En noviembre de ese mismo año, en Santo Domingo, República Dominicana, durante un Taller de Trabajo donde participaron los especialistas del Foro de Dengue, se discutieron y elaboraron recomendaciones claves para continuar fortaleciendo las estrategias de vigilancia, diagnóstico y prevención del dengue. Como producto de estas actividades, se elaboró un documento de posición, el cual resume los aspectos más relevantes de la situación epidemiológica actual de la enfermedad en la región y las recomendaciones del grupo de expertos para superar las limitaciones y barreras actuales que dificultan el abordaje integral de la enfermedad.

Palabras clave: dengue; estrategias; vacunación; complejidad; Latinoamérica.

year, in Santo Domingo, Dominican Republic, a workshop involving Dengue Forum specialists took place, during which key proposals were deliberated and formulated to enhance dengue monitoring, diagnosis, and prevention strategies. Consequently, a position paper was drafted, summarizing the salient aspects of the current epidemiological status of the disease in the region and the expert group's recommendations to overcome the existing limitations and barriers hindering a comprehensive approach to the disease.

Keywords: dengue; strategies; vaccination; complexity; Latin America.

Introducción

En una sociedad cada vez más interconectada en forma compleja a escala mundial, prevenir y entender la dinámica de las epidemias se ha convertido en un gran desafío. Numerosas enfermedades infecciosas se propagan entre individuos por un vector, creando redes bipartitas de infección, con características de redes complejas, que permiten modelar la propagación de enfermedades infecciosas entre dos grupos o poblaciones distintas. La heterogeneidad en la población y el medio ambiente a menudo juega un papel crucial en la determinación de la ocurrencia de una epidemia. En el caso del dengue, la propagación de la enfermedad es impulsada principalmente por la interacción entre la población humana y entre esta y los mosquitos transmisores, lo que refuerza la importancia de controlar el vector para prevenir episodios de brotes epidémicos. En este escenario, los enfoques innovadores son esenciales para ayudar a las autoridades de salud en la lucha contra la enfermedad¹.

El agente causal de la infección es el virus del dengue (DENV), perteneciente al género *Orthoflavivirus*, familia *Flaviviridae*. Se trata de un virus con envoltura que contiene un ARN monocatenario con polaridad positiva de aproximadamente 10,6 kb de longitud como genoma, el cual codifica tres proteínas estructurales (cápside (C), premembrana/membrana (prM) y envoltura (E) y siete proteínas no estructurales (NS), denominadas NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B y NS5, que permiten distinguir cuatro serotipos: DENV-1, DENV-2, DENV-3 y DENV-4².

La expansión del vector *Aedes aegypti*, y la aparición en la región de múltiples serotipos y genotipos del DENV ha conllevado a un aumento de 30 veces en la incidencia de dengue, alcanzando globalmente más de 50 a 100 millones de casos al año. El escenario epidemiológico de la región y las condiciones poblacionales de los vectores, en combinación con variantes de orden socioeconómico, ambiental y ecológico favorables, así como las deficiencias en el acceso a servicios básicos y a la atención oportuna en salud, condicionan la aparición de repuntes epidémicos y el mantenimiento de la transmisión endémica de diversas enfermedades vectorial^{3,4}.

La incidencia del dengue ha experimentado un aumento persistente

durante la última década, a nivel mundial. La mayoría de los casos se generaron en la región de las Américas (94,01% en 2024)^{5,6}.

La región de Latinoamérica ha experimentado brotes importantes desde principios de 2023. Hasta la semana epidemiológica 43 de 2024, se reportaron 12.326.882 casos sospechosos de dengue en la Región de las Américas, 204% más que en el mismo periodo de 2023^{5,6}.

Brasil ha registrado un número récord de casos de dengue, con más de 6 millones de casos probables y más de 5 mil muertes, seguido por Argentina, Perú, Colombia, Paraguay y Ecuador. Algunos países de la región han declarado estado de emergencia por dengue, como es el caso de Perú, Guatemala, Bolivia y Colombia. Los cuatro serotipos del virus dengue circulan en la región^{5,6}.

La Organización Panamericana de la Salud (OPS) y la Organización Mundial de la Salud (OMS) han instado a los países a intensificar las acciones dirigidas a controlar al mosquito *A. aegypti*, así como a continuar con la vigilancia, el diagnóstico precoz y el tratamiento oportuno. El 12 de diciembre de 2023, la OMS y la OPS publicaron un informe en el cual evaluaban el riesgo regional para la salud pública relacionado con el dengue en la Región de las Américas como alto, dada la propagación observada en 2023⁵.

Con el objeto de lograr una mejor comprensión de la compleja epidemiología de la enfermedad, se han utilizado los análisis filogenéticos de la región de la envoltura de los DENV para determinar los genotipos virales y la relación evolutiva entre los aislados pasados y presentes. La información filogenética obtenida a partir del gen E completo es representativa y similar a la obtenida con las secuencias completas del genoma del virus. La creciente diversidad de la distribución geográfica viral puede afectar la gravedad de la enfermedad y, por ende, es un parámetro de seguimiento importante para la vigilancia del DENV. Por lo tanto, el seguimiento y la vigilancia continuos son importantes para determinar las características de las cepas actuales de DENV y evaluar la situación endémica en diferentes regiones geográficas, así como en los países fronterizos. Los datos de dichos programas se pueden utilizar para diseñar medidas preventivas y de control dirigidas al DENV que circula en una región o área determinada⁷.

Epidemiología molecular de la enfermedad

Cada uno de los cuatro serotipos del DENV incluye a su vez varios genotipos que varían según la distribución geográfica y el potencial epidémico. El DENV-1 consta de cinco genotipos (I-V). Los genotipos I y II se originaron en Asia. El genotipo III corresponde a cepas selváticas. El genotipo IV proviene de la región del Pacífico Sur, mientras que los virus del genotipo V provienen de América y África. El DENV-2 consta de seis genotipos. El genotipo asiático/americano, el cual predominó anteriormente en el sudeste asiático, ahora circula ampliamente en Centro y Sur América. En Asia circulan los genotipos Asiático I y Asiático II. El genotipo Cosmopolita exhibe una amplia distribución en todo el mundo. El genotipo americano es predominante y específico de Centro y Sudamérica. El genotipo VI selvático se encuentra con frecuencia en primates no humanos de los bosques africanos y del sudeste asiático. DENV-3 consta de cinco genotipos. El genotipo I está presente en el sudeste asiático y el Pacífico sur y el genotipo II se originó en Tailandia. El genotipo III se aisló originalmente en el subcontinente indio y el genotipo IV en América. El genotipo V se encuentra tanto en Asia como en América. DENV-4 también consta de cinco genotipos. El genotipo I se informó por primera vez en Filipinas y más recientemente en Brasil. El genotipo IIA se distribuye en el sudeste asiático y China, al igual que en centro y sur América. El genotipo IIB se aisló en el sudeste asiático y las islas del Pacífico, y el genotipo III hasta el presente sólo se ha descrito en Tailandia. El DENV-4 selvático se encuentra exclusivamente en primates no humanos⁸.

Si bien no hay evidencia firme de la existencia de ciclos selváticos de circulación del DENV en primates no-humanos en la Región de las Américas, resulta de relevancia fomentar los estudios en Latinoamérica que monitoreen la circulación del dengue en la vida silvestre. El establecimiento de focos enzoóticos para dengue en la región podría representar a futuro una fuente de diversidad viral con potencial impacto en el diseño de vacunas efectivas

Los cuatro serotipos del virus del dengue están presentes en la Región de las Américas. En 2024, hasta la SE 43, se había detectado la circulación simultánea de todos ellos en Brasil, Costa Rica, El Salvador, Guatemala, Honduras, México y Panamá⁶.

El genotipo V del DENV-1, es una variante bien establecida en las Américas desde hace varias décadas, siendo la causa de diversas epidemias^{5,6}.

El serotipo 2 del virus del dengue, genotipo Cosmopolita (DENV-2-GII), es una de las cepas de DENV más extendidas a nivel mundial. En Estados Unidos de América, las epidemias de DENV-2 han

estado dominadas por el genotipo asiático-americano de DENV-2 (DENV-2-GIII). Los primeros casos de DENV-2-GII en el continente recién se describieron en 2019, en Perú y en 2021 en Brasil. Ha sido el genotipo predominante en la epidemia de dengue de 2023-2024 en Argentina y más recientemente en Colombia⁹⁻¹².

El análisis filogeográfico de aislados de DENV-2 de diversas regiones geográficas de Brasil indica que DENV-2-GII fue introducido al menos cuatro veces en el país, entre mayo de 2020 y agosto de 2022, generando múltiples clados que se extendieron por todo el país con diferente éxito^{9,10}. A pesar de las múltiples introducciones de DENV-2-GII, el análisis de los datos de vigilancia de laboratorio en todo el país mostró que la epidemia de dengue brasileña en 2022-23 estuvo dominada por DENV-1 en la mayoría de los estados. Se ha sugerido que la circulación masiva de DENV-2-GIII durante varios años anteriormente en Brasil, podría haber creado una barrera inmune poblacional contra las reinfecciones homotípicas sintomáticas por DENV-2-GII, lo cual llevó a una circulación críptica sostenida en casos asintomáticos y brotes localizados de este nuevo genotipo^{9,10}. Este tipo de estudios destaca la importancia de la vigilancia genómica de los arbovirus para un seguimiento estrecho y una mejor comprensión del impacto potencial del DENV-2-GII en los próximos años¹⁰.

En julio de 2022 se reportó la reemergencia de DENV-3 en Cuba; también se documentaron aumentos de casos de DENV-3 en otros países del Caribe^{13,14}. El genotipo GIII se introdujo en las Américas en la década de 1990, donde estableció un linaje endémico, el GIII-American-I, que evolucionó por separado de su contraparte asiática. Este linaje se diseminó ampliamente por todo el continente durante más de dos décadas. Hallazgos hasta el momento respaldan la hipótesis de que un nuevo linaje del DENV-3, el GIII-American-II, se introdujo desde la India al Caribe alrededor de 2018-2019 y posteriormente se extendió a Centroamérica, América del Sur, Brasil, Surinam y Florida durante 2022-2023. Por otro lado, algunos estudios sugieren que los linajes del virus DENV-3 que circulan más recientemente en América del Sur y el Caribe han acumulado suficiente variación genética para permitir la formación de variantes totalmente diferentes a las descritas en Centroamérica, lo que destaca la importancia de la vigilancia genómica continua para monitorear su dinámica de transmisión¹⁵.

En la región, el genotipo II, linaje IIB, del DENV-4 es la variante que ha circulado sobre todo en el Caribe y los genotipos I y II estuvieron circulando junto con el genotipo I en Brasil durante años anteriores. Graf y cols., describieron múltiples introducciones del genotipo II a Brasil en la última década, al menos tres de ellas desde Colombia y Venezuela, lo que se corresponde con el hallazgo de múltiples grupos dentro de los genotipos¹⁰.

Respuesta inmune e inmunomodulación

En general, la infección con uno de los cuatro serotipos del DENV confiere inmunidad de por vida contra el mismo serotipo viral, aunque la posibilidad de reinfecciones homotípicas ha sido bien documentada. En contraste, la inmunidad heterotípica contra otro de los serotipos es apenas transitoria (6-18 meses), debido a la disminución progresiva de la cantidad y calidad de los anticuerpos neutralizantes¹⁶.

Los mecanismos inmunes que modulan la susceptibilidad a la infección y la gravedad de la enfermedad están bien descritos en la literatura científica y se reconoce que tienen consecuencias importantes en la epidemiología del DENV. Aunque evidencia reciente indica que en algunas poblaciones las infecciones primarias pueden ser responsables por la mayor parte de las infecciones graves y las muertes por dengue en niños y en adultos con comorbilidades^{16,17}, es bien conocido que en algunos individuos, durante una segunda infección con un serotipo diferente, los anticuerpos heterólogos preexistentes no neutralizan al virus, y al entrar este en contacto con las células del sistema inmune (monocitos y macrófagos), se facilitaría paradójicamente su entrada a las células inmunes a través de sus receptores Fcγ (FcγR), lo cual promueve la replicación viral, conduciendo a una mayor viremia y una respuesta inflamatoria exacerbada con rápida liberación de sustancias vasoactivas y proinflamatorias, con la consecuente mayor gravedad de la enfermedad que la observada durante la primoinfección. Este efecto, que contribuye a la ocurrencia de patologías como la hiperpermeabilidad vascular, una causa común de dengue grave, se conoce como reforzamiento dependiente de anticuerpo (ADE, por sus siglas en inglés)¹⁷. Por el contrario, una tercera o cuarta infección, tiende a ser clínicamente más benigna.

La gravedad de la enfermedad puede variar significativamente dependiendo de la identidad y la secuencia de los serotipos infectantes del DENV, al igual que de la circulación concurrente o reciente de otros flavivirus. En un estudio, basado en 19 años de datos del Estudio de Cohorte de Dengue Pediátrico y el Estudio Hospitalario de Dengue Pediátrico en Managua, Nicaragua, Bos S. y cols. investigaron la relación del serotipo y el estado inmunológico con la gravedad del dengue¹⁸. La infección previa por el virus del Zika (ZIKV), al igual que la infección previa por DENV, se asoció con un mayor riesgo de enfermedad con ciertos serotipos de DENV. Una infección primaria por ZIKV aumentó el riesgo de enfermedad causada por DENV3 y DENV4, pero no por DENV1. Esto también fue cierto para las infecciones terciarias cuando las personas se infectaron previamente con DENV y luego con ZIKV, pero no cuando se infectaron previamente con ZIKV y luego con DENV. Comprender cómo la secuencia de infecciones por DENV y el ZIKV influye en el riesgo de

enfermedad grave es esencial tanto para las medidas de preparación como para el desarrollo de vacunas contra estos flavivirus.

El mismo estudio antes mencionado mostró que la enfermedad grave fue más frecuente entre los casos secundarios de DENV2 y DENV4, mientras que se observó una gravedad similar de la enfermedad en los casos primarios y secundarios de DENV1 y DENV3. Según la clasificación de gravedad de la OMS de 1997, tanto DENV2 como DENV3 causaron una mayor proporción de enfermedad grave en comparación con otros serotipos, mientras que DENV3 causó el mayor porcentaje de gravedad según la clasificación de la OMS de 2009. DENV2 se asoció con mayores probabilidades de derrame pleural y recuento bajo de plaquetas, mientras que DENV3 se asoció con choque hipotensivo compensado¹⁸. Estos hallazgos demuestran diferencias en la gravedad del dengue por serotipo y estado inmunitario y enfatizan la necesidad crítica de una vacuna contra el dengue con una eficacia equilibrada contra los cuatro serotipos, en particular porque las vacunas existentes muestran una eficacia variable por serotipo y estado serológico.

La posibilidad de que la inmunidad inducida por la vacuna pueda elevar inadvertidamente el riesgo de enfermedad grave, tal como ocurrió presuntamente con el uso de la vacuna Dengvaxia® en receptores seronegativos, justifica un enfoque basado en evidencia para los programas de vacunación y tiempos de seguimiento a más largo plazo para evaluar la protección contra todos los serotipos de DENV¹⁶.

Por otro lado, datos de incidencia y hospitalización de Brasil en el periodo 2000-2019, indican que la epidemia de dengue resurgente posterior al ZIKV se caracterizó por una reducción significativa en la edad promedio de infección en comparación con el período anterior al ZIKV. Además, los estados brasileños con tasas de ataque más altas del ZIKV se asociaron con el mayor cambio en la edad de las infecciones resurgentes por DENV. Estos resultados sugieren que una acumulación repentina de inmunidad a nivel de población al ZIKV podría suprimir el DENV y reducir la edad media de incidencia del DENV a través de interacciones tanto protectoras como potenciadoras de la enfermedad inducidas por otros arbovirus¹⁹.

Vigilancia epidemiológica en la era de las vacunas

El diagnóstico adecuado de la infección por el DENV es fundamental para orientar, tanto el tratamiento clínico oportuno, como la respuesta de salud pública adecuada. No obstante, las estrategias de diagnóstico utilizadas varían entre los países y los diversos laboratorios, en función de los recursos humanos y materiales eventualmente disponibles.

Los métodos de diagnóstico más comúnmente empleados incluyen la detección serológica de anticuerpos específicos contra el DENV mediante inmunoensayos enzimáticos (EIA), pruebas cromatográficas de flujo lateral utilizables en el punto de atención, detección de la proteína NS1, inmunoensayos de microesferas, inhibición de la hemaglutinación y el cultivo viral. La metagenómica y la detección directa mediante secuenciación del ARN viral de la sangre ofrecen la capacidad de tipificar rápidamente los aislados para fines epidemiológicos²⁰.

La serología puede volverse menos confiable para el diagnóstico agudo a medida que se implementa la vacunación, ya que la vacuna contra el DENV actualmente disponible comercialmente (Qdenga[®]) expresa la proteína E del virus y la proteína NS1. La mayoría de las pruebas de anticuerpos actuales miden los anticuerpos contra epítomos de la proteína E. Por lo tanto, la vacunación puede reducir la especificidad de los criterios de IgM e IgG como marcadores de diagnóstico para la infección por el DENV, debido a la presencia de anticuerpos inducidos por la vacuna. Esto es más relevante en pacientes que sean seronegativos antes de la vacunación²⁰⁻²³. El ELISA para anticuerpos IgM e IgG contra proteínas E como marcador diagnóstico único puede no ser confiable en una población vacunada. De la misma manera, las pruebas basadas en la detección de anticuerpos contra el antígeno NS1 del DENV, es poco probable que sean útiles en el escenario clínico actual pues no permitirían diferenciar entre la respuesta al virus vacunal y la infección natural por el DENV. Además, algunos autores plantean inquietudes de que el anticuerpo contra NS1 no sea específico para DENV²⁰⁻²³.

La detección de la proteína NS1 en suero ha mejorado el diagnóstico temprano del dengue y está disponible en ensayos en el punto de atención además de los EIA. No obstante, información preliminar sugiere que la producción de anticuerpos contra la proteína NS1 en los individuos vacunados, podría reducir la sensibilidad de la prueba en una ulterior infección por el DENV (Comunicación personal, Xavier Sáenz-Llorens). La cuantificación directa del ARN viral en la sangre mediante la técnica de qRT-PCR es más sensible que la detección del antígeno NS1, pero requiere habilidades y recursos moleculares. Por ende, la confirmación de la infección mediante la detección del antígeno NS1 o la prueba de amplificación de ácidos nucleicos (NAAT), serían importantes para confirmar el diagnóstico de DENV en la era de la vacunación. El momento de la recolección de la muestra y la elección de la prueba son fundamentales para optimizar la precisión del diagnóstico²⁰⁻²².

Es necesario reconocer el impacto de la vacunación en la respuesta inmunitaria, ya que afectará la interpretación de las pruebas y los algoritmos de diagnóstico.

¿Cuál es el mejor indicador para monitorear el impacto de la enfermedad y la eficacia del sistema de atención clínica?

La estimación del impacto del dengue mediante indicadores epidemiológicos implica varios pasos y la utilización de diversas métricas, tales como la tasa de incidencia, tasa de prevalencia, tasa de letalidad, tasa de hospitalización, tasa de ataque, tasa de mortalidad, estudios de seroprevalencia, análisis temporal y espacial, indicadores de control de vectores y análisis de impacto económico²⁴⁻²⁷.

La combinación de estos indicadores puede proporcionar una comprensión integral del impacto del dengue en la salud pública. La actualización y el seguimiento periódicos de estos indicadores permiten realizar intervenciones oportunas y asignar recursos para mitigar los efectos de la fiebre del dengue en la población.

Algunos expertos discrepan en cuanto a la mejor manera de calcular la tasa de letalidad en el caso del dengue. Tradicionalmente, se ha utilizado la proporción de muertes notificadas entre los casos confirmados y/o sospechosos de dengue. Este enfoque incluye todos los casos clínicamente sospechosos, independientemente de su gravedad. Esta metodología ofrece la ventaja de mostrar una perspectiva más amplia, al captar el impacto general del dengue dentro de la población, incluidos aquellos que pueden no presentar manifestaciones graves pero aún tienen relevancia clínica o epidemiológica; proporciona información sobre la carga de enfermedad en la comunidad, lo que puede ser importante para comprender el impacto de los brotes; y ayuda a evaluar la eficacia de las intervenciones más allá de los casos graves, como medidas preventivas, iniciativas de tratamiento temprano y educación pública. Por otro lado, presenta algunas desventajas tales como el hecho que la inclusión de todos los casos sospechosos puede diluir la comprensión del riesgo de mortalidad específicamente asociado con el dengue grave, lo que lleva a una percepción potencialmente engañosa de los riesgos para la salud; igualmente, dependiendo de cómo se diagnostiquen y notifiquen los casos, la precisión de esta medida puede verse comprometida, especialmente en áreas con acceso limitado a la atención médica²⁴⁻²⁷.

El cálculo de la tasa de letalidad empleando la proporción de muertes solo en los casos graves de la enfermedad ofrece la ventaja de proporcionar información crucial para comprender el riesgo de mortalidad en escenarios de alta gravedad; ayuda a delinear la eficacia con la que los sistemas de salud están manejando los casos graves de dengue, lo que puede guiar la asignación de recursos y los protocolos de tratamiento; y muestra el impacto del dengue grave en la mortalidad, que es más relevante en contextos clínicos y políticos. Sin embargo, la exclusión de todos los casos sospechosos podría subestimar la verdadera carga de muertes relacionadas con el dengue si se

produce una mortalidad significativa entre los casos más leves o si se produce una clasificación errónea²⁸.

La determinación del enfoque apropiado para calcular la tasa de letalidad en el dengue depende del contexto del estudio o del objetivo de salud pública. Para comprender la mortalidad asociada con el dengue grave, es más relevante centrarse en los casos graves, pero para evaluar el impacto general del dengue en la población, incluir todos los casos sospechosos podría proporcionar una imagen más holística.

En última instancia, sería beneficioso calcular e informar ambas tasas de manera consistente: tasa de letalidad para casos graves y/o casos con signos de alarma, como indicador útil para caracterizar mejor los parámetros clínicos asociados con una evolución desfavorable, y tasa de letalidad general para casos sospechosos. Este enfoque dual garantiza la presentación de datos completos, lo que permite políticas de salud pública y estrategias de respuesta mejor informadas.

¿Pueden las nuevas plataformas de inteligencia artificial (IA) y los modelos de aprendizaje automático contribuir en el mejoramiento de la vigilancia epidemiológica del dengue, la implementación de una respuesta sanitaria eficiente y la predicción de brotes de dengue?

La IA puede mejorar significativamente la vigilancia del dengue de varias maneras²⁹⁻³¹:

Modelado predictor: los algoritmos de IA pueden analizar patrones históricos del clima, la humedad, la temperatura y la incidencia del dengue para predecir posibles brotes. Los modelos de aprendizaje automático pueden identificar correlaciones y predecir puntos críticos para futuros casos.

Análisis geoespacial: el uso de SIG (sistema de información geográfica) combinado con IA puede ayudar a mapear áreas de alto riesgo. La IA puede analizar datos espaciales para identificar vecindarios con una mayor probabilidad de brotes de dengue en función de factores ambientales y datos históricos.

Procesamiento de datos en tiempo real: los sistemas de IA pueden procesar grandes cantidades de datos epidemiológicos simultáneamente, lo cual permite detectar patrones inusuales o incrementos bruscos en los casos de dengue.

Sistemas de informes automatizados: la IA puede agilizar el proceso de informes para los proveedores de atención médica y los funcionarios de salud pública, lo que garantiza una recopilación de datos y respuesta más oportuna.

Análisis de actitudes públicas: al analizar las publicaciones en las redes sociales y las consultas de búsqueda en línea, la IA puede medir el sentimiento y la percepción de la población con respecto a los brotes de dengue, lo cual puede ser útil para elaborar estrategias de comunicación de salud específicas.

Reconocimiento de imágenes: los drones o robots equipados con IA pueden monitorear los sitios de reproducción de mosquitos. La tecnología de reconocimiento de imágenes puede identificar los lugares de reproducción mediante el análisis de fotografías y videos.

Participación comunitaria: las aplicaciones de IA pueden facilitar la participación comunitaria enviando alertas y materiales educativos a los residentes en áreas de alto riesgo, informándoles sobre las medidas preventivas.

Asignación de recursos: la IA puede ayudar a los funcionarios de salud pública a optimizar la asignación de recursos para el control de vectores al determinar dónde las intervenciones podrían ser más efectivas según modelos predictivos.

Recomendaciones del Grupo de Trabajo

A. Vigilancia y Epidemiología

La vigilancia activa y el seguimiento permanente de las tendencias epidemiológicas de la enfermedad son fundamentales para comprender las diferencias entre las poblaciones y los países que implementan estrategias diversas basadas en sus indicadores nacionales. El principal énfasis debe estar en el fortalecimiento, automatización y sistematización de los registros epidemiológicos, que permitan un análisis más preciso y detallado de la incidencia y los patrones de transmisión del dengue. Utilizando tecnologías de información avanzadas como Big Data e IA, es posible implementar un Sistema Inteligente de Vigilancia Activa y Alerta Temprana. Estas plataformas proporcionan nuevas herramientas para la vigilancia, alerta temprana y respuesta a brotes de la enfermedad, mejorando la eficiencia de los esfuerzos de control de epidemias.

B. Laboratorio

El laboratorio desempeña un papel crítico en el diagnóstico y seguimiento del dengue, especialmente en escenarios de alta incidencia y con la introducción de vacunas. Los esfuerzos deben centrarse en:

- **Plantear un nuevo paradigma para el diagnóstico:** Es esencial adaptar las estrategias diagnósticas para escenarios complejos de alta incidencia de casos tal como los que experimentan diversos países de la región y la creciente disponibilidad de vacunas contra el dengue.

- *Optimización de las pruebas rápidas:* Se debe considerar el uso de pruebas rápidas solo como una herramienta complementaria para el diagnóstico oportuno y preciso, especialmente en entornos con recursos limitados. Es necesario evaluar el desempeño de las pruebas rápidas en poblaciones vacunadas y no vacunadas, ya que la vacunación podría influir en los resultados de estas pruebas. Debe fortalecerse la capacidad de los laboratorios para responder de manera eficaz durante epidemias y brotes, garantizando la disponibilidad en forma oportuna de pruebas rápidas validadas en el escenario epidemiológico regional y controladas, dentro de un algoritmo que tenga soporte en metodologías de referencia para detección de genoma y anticuerpos para infecciones por dengue y otros arbovirus.
- *Determinación de genotipos y serotipos:* Se requiere profundizar en el rol de los genotipos y serotipos circulantes para mejorar la comprensión de la dinámica de transmisión y su asociación con la severidad del dengue. Esta información necesita ser integrada en los sistemas de vigilancia a fin de predecir posibles brotes y adaptar estrategias de control.
- *Población objetivo:* Se recomienda la vacunación en personas de 4 a 60 años, mientras que en mayores de 60 años debe evaluarse caso por caso debido a la falta de evidencia concluyente y la ausencia de aprobación específica para este grupo etario en la mayoría de los países de la región
- *Acceso universal:* Garantizar que la vacunación esté disponible para toda la población, pero priorizando regiones y comunidades más afectadas.
- *Farmacovigilancia:* Establecer sistemas sólidos de vigilancia para identificar y gestionar posibles reacciones adversas, incluyendo anafilaxia, y evaluar factores de riesgo asociados. Debe destacarse que el riesgo de DEA no ha sido constatado en el seguimiento a mediano plazo durante los estudios de fase 3 de evaluación de las nuevas vacunas.

Brasil y Argentina han emitido recientemente una señal de precaución sobre el empleo de la vacuna Qdenga, consistente en un riesgo de anafilaxia posterior a la vacunación entre 8 y 28 veces mayor en comparación con otras vacunas (Brasil: 44 casos por millón de dosis administradas a marzo 2024; Argentina: 14 casos por millón de dosis administradas a septiembre 2024)³²⁻³⁴. Si bien este hecho no afecta la recomendación general de la vacunación, es necesario que los países incorporen medidas adecuadas para la identificación y tratamiento oportunos en caso de presentarse este evento adverso, priorizando la vacunación en establecimientos de salud adecuados. En tal sentido, las siguientes previsiones deberían ser adoptadas: Evaluación de antecedentes de alergia, realizando una cuidadosa anamnesis, con el fin de identificar antecedente de alergia grave, especialmente a componentes de la vacuna o dosis previas. Observación por un período posterior a la vacunación; en el caso de individuos con antecedentes de reacciones alérgicas graves, durante al menos 30 minutos y en aquellos sin tales antecedentes, durante 15 minutos. Vacunación en un sitio que disponga de personal entrenado, con elementos para el manejo de reacciones de anafilaxia y transporte para derivación del paciente en caso de requerirlo.

En los individuos con antecedentes de alergia grave o anafilaxia a algún componente de la vacuna o a una dosis previa de la misma, está contraindicada la vacunación. Si se trata de reacciones leves o moderadas, debe realizarse una consulta al médico alergista de referencia, y en caso de indicar la vacunación, la misma deberá ser realizada en un ambiente controlado.

Si bien los estudios fase 3 de evaluación de la vacuna Qdenga no sugieren que la ineficiencia de la vacuna contra el serotipo 3 haya generado un riesgo mayor de ocurrencia de ADE en individuos *naive* a la infección,

C. Importancia del diagnóstico en individuos de riesgo

Los individuos de alto riesgo, como personas con comorbilidades, mujeres embarazadas, adultos mayores y niños pequeños, presentan una mayor vulnerabilidad ante el dengue.

- *Relación con la letalidad:* Es crucial priorizar el diagnóstico en estos grupos, ya que los datos obtenidos pueden tener un impacto directo en la reducción de las tasas de mortalidad.
- *Percepción pública de la gravedad:* Los datos precisos sobre la gravedad y letalidad en estos grupos pueden influir en cómo la población percibe la enfermedad y en su disposición para adoptar medidas preventivas, como la vacunación.

D. Recomendaciones sobre vacunas

El uso de vacunas contra el dengue representa un componente esencial en la estrategia integral de prevención. Se destacan las siguientes recomendaciones:

- *Fomentar la aprobación regional:* Es fundamental alentar a los países de la región a registrar y aprobar la vacuna, asegurando que se cumplan los requisitos regulatorios.
- *Evaluar efectividad y seguridad según el estado serológico:* Recordar que las vacunas han demostrado mayor efectividad en personas seropositivas y deben ser consideradas cuidadosamente para aquellos que son seronegativos.

según las recomendaciones del Grupo Estratégico Asesor de Expertos en Inmunización (SAGE, por su acrónimo en inglés), no puede descartarse en forma definitiva el riesgo de enfermedad potenciada asociada a la vacuna (EPAV) por los serotipos 3 y 4 en personas vacunadas seronegativas, lo cual constituye un factor de incertidumbre. Es decir, en aquellos individuos sin antecedentes de dengue al momento de la vacunación, podría existir un mayor riesgo teórico de enfermedad grave en infecciones posteriores causadas por los serotipos 3 y 4.

El Grupo Asesor Estratégico (GAE) en Enfermedades Prevenibles por Vacunación (EPV) de la OPS ha recomendado que cualquier país que decida introducir la vacuna Qdenga, implemente al inicio un proyecto piloto, como parte de un riguroso estudio de fase 4 posterior a su comercialización³⁵.

Es fundamental que los países dispongan de programas de vigilancia en seguridad en vacunas, los cuales promueven una mayor confianza en la población. Los datos generados deben ser comunicados en forma adecuada.

- *Promover estudios clínicos en mayores de 60 años:* Se requiere un esfuerzo coordinado para realizar investigaciones específicas en personas mayores de 60 años, con el objetivo de generar evidencia sólida sobre la seguridad y eficacia de las vacunas en este grupo etario. Igualmente, debe impulsarse la ejecución de estudios clínicos en poblaciones con mayor circulación de serotipos 3 y 4 del DENV, porque se carece de suficiente información sobre la efectividad de las nuevas vacunas contra los serotipos 1 y 2.

E. Comunicación

La comunicación con pertinencia cultural juega un papel esencial en la implementación de estrategias efectivas. Las acciones deben incluir:

- *Estrategia integrada:* Desarrollar campañas de comunicación que aborden el riesgo, la mortalidad y los beneficios de un abordaje integral del dengue.
- *Vigilancia epidemiológica:* Mejorar la recolección, análisis y difusión de datos epidemiológicos para informar decisiones de política pública.
- *Confianza en las vacunas:* Difundir rápidamente información clara y actualizada sobre la seguridad y eficacia de las vacunas para fomentar la confianza de la población.

F. Desarrollo de Estrategias a futuro

- *Vacunas:* Fomentar el desarrollo continuo de nuevas vacunas que sean eficaces y seguras en todas las poblaciones.
- *Antivirales:* Investigar terapias antivirales específicas que puedan complementar los esfuerzos de prevención y tratamiento del dengue.
- *Métodos alternativos de control vectorial:* Valorar el uso complementario, en regiones de alta densidad de transmisión, de métodos biológicos de control que interfieran con el ciclo del virus en los mosquitos: *Wolbachia*, mosquitos transgénicos, etc.

G. Limitaciones actuales en el abordaje del Dengue y su prevención

Uno de los principales desafíos que enfrenta la región es la limitada capacidad de producción de vacunas y pruebas diagnósticas. Es fundamental trabajar en la ampliación de la infraestructura y recursos para garantizar la disponibilidad oportuna y suficiente de estos insumos críticos.

Conclusión

La infección por el virus del dengue plantea importantes desafíos epidemiológicos en América Latina debido a factores como el aumento de la urbanización no planificada, con el consiguiente deterioro de las condiciones del entorno, los cambios ambientales y la presencia de múltiples serotipos del virus, que contribuyen a su resurgimiento y a brotes en toda la región. Estas complejidades requieren estrategias complementarias de vacunación regionales adaptadas, tomando en cuenta, especialmente, los distintos niveles de inmunidad de la población en las poblaciones a riesgo y la necesidad de una distribución eficaz de la vacuna. La introducción de la vacuna en los diversos países de la región debería acompañarse de la implementación de estudios de fase 4, con estrictos programas de farmacovigilancia, para evaluar la seguridad y efectividad del producto. Comprender las tendencias epidemiológicas moleculares es esencial para mejorar las estrategias de vacunación y combatir eficazmente el resurgimiento del dengue. Diversos estudios han demostrado que, a través de la IA y el uso de algoritmos de clasificación de autoaprendizaje, se puede mejorar la precisión, la rapidez, la confiabilidad y el rendimiento en la prevención, la detección y el control del dengue.

Referencias bibliográficas

- Lima LL, Atman APF. Complexity in the dengue spreading: A network analysis approach. *PLoS One* 2023, Aug 7;18(8):e0289690. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0289690>
- Dengue viruses. *Nature Education*; 2024 [2024 Feb 10th]. Available from: <https://www.nature.com/scitable/topicpage/dengue-viruses-22400925/#:~:text=The%20dengue%20virus%20has%20a,is%20taken%20from%20the%20host.>
- Dengue - Global situation. *World Health Organization (WHO)*; 2023 [2024 Feb 10th]. Available from: <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2023-DON498>.
- Dengue worldwide. *European Centre for Disease Prevention and Control*; 2023 [cited 2024 Feb 10th]. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/dengue-monthly>.
- Dengue - the region of the Americas *World Health Organization*; 2023 [cited 2023 Nov 30th]. Available from: <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2023-DON475>.
- Organización Panamericana de la Salud. Informe de la situación epidemiológica del dengue en las Américas. A la semana epidemiológica 43, 2024. Actualizado noviembre 15, 2024. <https://www.paho.org/sites/default/files/2024-11/2024-cde-dengue-sitrep-americas-epi-week-43-15-nov-es.pdf>. https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/2024/04/ben_731_se_46.pdf
- Risk assessment for public health related to dengue in the Americas Region *Pan American Health Organization*; 2023 [cited 2023 Nov 30th]. Available from: <https://www.paho.org/en/documents/risk-assessment-public-health-related-dengue-americas-region-12-december-2023>
- Poltep K, Phadungsombat J, Nakayama EE, Kosoltanapiwat N, Hanboonkunupakarn B, Wiriyarat W, et al. Genetic diversity of dengue virus in clinical specimens from Bangkok, Thailand, during 2018–2020: Co-circulation of all four serotypes with multiple genotypes and/or Clades. *Trop Med Infect Dis* 2021, Sep 4; 6(3): 1-16. doi: 10.3390/tropicalmed6030162
- de Melo FL, Romano CM, de Andrade Zanotto PM. Introduction of dengue virus 4 (DENV-4) genotype I into Brazil from Asia? *PLoS Negl Trop Dis* 2009; 3(4):e390 <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0000390>
- Graf T, Ferreira CDN, de Lima GB, de Lima RE, Ceschini Machado L, de Lima Campos T, et al. Multiple introductions and country-wide spread of DENV-2 genotype II (cosmopolitan) in Brazil. *Virus Evol* 2023; 9(2):vead059. doi: 10.1093/ve/vead059.
- Lim JK, Carabali M, Camacho E, Velez DC, Trujillo A, Egurrola J, et al. Epidemiology and genetic diversity of circulating dengue viruses in Medellín, Colombia: a fever surveillance study. *BMC Infect Dis*. 2020 Jul 2; 20(1): 466. doi: <https://doi.org/10.1186/s12879-020-05172-7>
- Martínez D, Gómez M, Hernández C, Muñoz M, Campo-Palacio S, González-Robayo M, et al. Emergence of Dengue virus serotype 2 Cosmopolitan genotype, Colombia. *Emerg Infect Dis* 2024, Jan; 30(1): 189-92. doi: 10.3201/eid3001.230972
- America's U.S. Embassy in Cuba. Health alert for U.S. citizens in Cuba on dengue fever [cited 2023 Aug 19]. <https://cu.usembassy.gov/health-alert-for-u-s-citizens-in-cuba-on-dengue-fever>
- Naveca FG, Santiago GA, Maito RM, Ribeiro Meneses CA, do Nascimento VA, de Souza VC, et al. Reemergence of dengue virus serotype 3, Brazil, 2023. *Emerg Infect Dis* 2023; 29: 1482-4. <https://doi.org/10.3201/eid2907.230595>
- Organización Panamericana de la Salud / Organización Mundial de la Salud. Alerta Epidemiológica: Riesgo de brotes de dengue por la mayor circulación de DENV-3 en la Región de las Américas. 7 de febrero del 2025. Washington, D.C.: OPS/OMS; 2025. <https://www.paho.org/es/documentos/alerta-epidemiologica-riesgo-brotes-dengue-por-mayor-circulacion-denv-3-region-americas>
- Teo A, Tan HD, Loy T, Chia PY, Chua C LL. Understanding antibody-dependent enhancement in dengue: are afucosylated IgG1s a concern? *PLoS Pathog* 2023; 19(3):e1011223. doi: 10.1371/journal.ppat.1011223.
- Aggarwal C, Ahmed H, Sharma P, Reddy ES, Nayak K, Singla M, et al. Severe disease during both primary and secondary dengue virus infections in pediatric populations. *Nat Med* 2024 Mar; 30(3): 670-4. doi: 10.1038/s41591-024-02798-x.
- Bos S, Graber AL, Cardona-Ospina JA, Duarte EM, Zambrana JV, Ruiz Salinas JA, et al. Protection against symptomatic dengue infection by neutralizing antibodies varies by infection history and infecting serotype. *Nat Commun* 2024 Jan 9; 15(1): 382. <https://doi.org/10.1038/s41467-023-44330-8>
- Pinotti F, Giovanetti M, de Lima MM, Marques de Cerqueira E, Alcantara LCJ, Sunetra Gupta S, et al. Shifting patterns of dengue three years after Zika virus emergence in Brazil. *Nat Commun* 2024; 15, 632. <https://doi.org/10.1038/s41467-024-44799-x>
- Frazer LJ, Norton R. Dengue: A review of laboratory diagnostics in the vaccine age. *J Med Microbiol* 2024; 73 (5). doi: <https://doi.org/10.1099/jmm.0.001833>
- Hunsperger EA, Muñoz-Jordán J, Beltrán M, Colón C, Carrión J, et al. Performance of dengue diagnostic tests in a single-specimen diagnostic algorithm. *J Infect Dis* 2016; 214: 836-44. doi: 10.1093/infdis/jiw103.
- Nascimento EJM, George JK, Velasco M, Bonaparte MI, Zheng L, DiazGranados CA et al. Development of an anti-dengue NS1 IgG ELISA to evaluate exposure to dengue virus. *J Virol Methods* 2018; 257: 48-57. doi: 10.1016/j.jviromet.2018.03.007.
- Plennevaux E, Moureau A, Arredondo-García JL, Villar L, Pitisuttithum P, Bonaparte M, et al. Impact of dengue vaccination on serological diagnosis: insights from phase III dengue vaccine efficacy trials. *Clin Infect Dis* 2018; 66: 1164-72. doi:10.1093/cid/cix966
- Pan American Health Organization. Case fatality rate due to dengue, 2023 <https://pbdigital.paho.org/eob-2022-2023/impact-results/23-case-fatality-rate-due-dengue>
- Bhatt, S., Gething PW, O'Brady J, Messina JP, Farlow AW, Moyes CL, et al. The global distribution and burden of dengue. *Nature* 2013; 496(7446); 504-7. doi: 10.1038/nature12060.
- Fritz, C. L., & St. John, A. L. (2014). Dengue: a review of the Basics. *Am J Med*, 127(6); 550-7. doi: 10.1016/j.amjmed.2014.01.021.
- Macias AE, Werneck GL, Castro R, Mascareñas C, Ciudeville L, Morley D, et al. Mortality among hospitalized dengue patients with comorbidities in Mexico, Brazil, and Colombia. *Am J Trop Med Hyg* 2021; 105(1):102-109. doi: 10.4269/ajtmh.20-1163
- Santos Paixão E, Nascimento Costa M, Cunha Rodrigues L, Rasella D, Lobato Cardim, Cunha Brasileiro, et al. Trends and factors associated with dengue mortality and fatality in Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop* 2015; 48(4): 399-405. <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0145-2015>
- Bohm BC, Borges FEM, Silva SCM, Soares AT, Ferreira DD, Silva Belo V, et al. Utilization of machine learning for dengue case screening. *BMC Public Health* 2024; 24(1): 1573. doi: 10.1186/s12889-024-19083-8. doi: 10.1186/s12889-024-19083-8.
- Anggraini Ningrum DN, Li YJ, Hsu CY, Solihuddin Muhtar M, Pandu Suhito H. Artificial intelligence approach for severe dengue early warning system. *Stud Health Technol Inform* 2024; 310: 881-5. doi: 10.3233/SHTI231091.
- Yang H, Nguyen TN, Chuang TW. An integrative explainable artificial intelligence approach to analyze fine-scale land-cover and land-use factors associated with spatial distributions of place of residence of reported dengue cases. *Trop Med Infect Dis*. 2023 Apr 20; 8(4): 238. doi: 10.3390/tropicalmed8040238
- Ministério da Saude do Brasil. Monitoramento da segurança da vacina dengue atenuada,

- SE 1 de 2023 à SE 25 de 2024. Brasilia: MSAL; 2025 [consultado en 5 de febrero del 2025]. Disponible en: <https://www.gov.br/saude/pt-br/vacinacao/esavi/monitoramento-doseventos/2024/informe-monitoramento-da-seguranca-da-vacina-dengueatenuada.pdf/view>
33. Percio J, Kobayashi CD, Abreu Silva RM, Barreto Berselli Marinho AK, Capovilla L, Santos Andrade PH, et al. Safety signal detected: Anaphylaxis after attenuated dengue vaccine (TAK-003) – Brazil. Brazil, march 1, 2023-march 11, 2024. *Vaccine*. 2024; 42(26): 126407. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39368126/>
34. Ministerio de Salud de la República Argentina conjunto con la Comisión Nacional de Seguridad en Vacunas (CoNaSeVa). Informe de seguridad de la vacuna tetravalente contra el dengue. Buenos Aires: MSAL; 2024 [consultado en 5 de febrero del 2025]]. Disponible en: https://www.argentina.gov.ar/sites/default/files/2023/08/1er_informe_dengue_2024sd_esa_vi.pdf
35. The Council for International Organizations of Medical Sciences. CIOMS Cumulative Glossary with a Focus on Pharmacovigilance – 75th Anniversary Edition. Geneva: CIOMS; 2025. Disponible en: <https://cioms.ch/publications/product/cioms-cumulative-glossaryanniversary-edition/>