



RIDUNAJ
Repositorio Institucional
Digital UNAJ



Universidad Nacional
ARTURO JAURETCHE

Tesinas de Grado

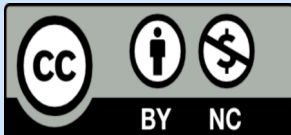
Zalazar Adrián

Estudio epidemiológico retrospectivo sobre dengue en la región sanitaria VI y su proceso de diagnóstico serológico en el laboratorio de referencia

Instituto de Ciencias de la Salud

2025

Carrera: Bioquímica



Esta obra está bajo una Licencia Creative Commons.

Atribución – No comercial 4.0

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

Documento descargado de RID - UNAJ Repositorio Institucional Digital de la Universidad Nacional Arturo Jauretche

Cita recomendada:

Zalazar, A. (2025). Estudio epidemiológico retrospectivo sobre dengue en la región sanitaria VI y su proceso de diagnóstico serológico en el laboratorio de referencia [Trabajo final de grado, Universidad Nacional Arturo Jauretche]. <https://rid.unaj.edu.ar/handle/123456789/3298>

Trabajo final para la obtención del título de Bioquímico

*“Estudio epidemiológico retrospectivo
sobre dengue en la región sanitaria VI
y su proceso de diagnóstico serológico
en el laboratorio de referencia”*

Autor: Zalazar Adrián

Directora: Bioq. Adriana Inés Miranda

Codirector: Dr. Alejandro Castello

Universidad Nacional Arturo Jauretche

Instituto Ciencias de la Salud

Quilmes, Abril 2025

X



Agradecimientos

Primeramente, darle las gracias a Dios por darme las fuerzas necesarias y el sustento de cada día para seguir adelante y no haberme dado por vencido en este camino que elegí para ser un profesional, después de tantos años de luchas, altibajos, y ganas de renunciar en momentos de insuficiencia y angustias por tantas cosas que uno vive y más cuando te toca ser diferente al resto.

A la UNAJ por ser mi segunda casa y ese lugar incondicional donde me brindaron los conocimientos y desarrollo necesarios como estudiante y futuro profesional, en donde conocí personas maravillosas como compañeros y profesores que me motivaron a seguir y me daban ánimos de lucha, a pesar de que algunos abandonaron la carrera y otros se quedaron atrás, siempre serán parte del proceso porque pasamos muchos momentos de estudios juntos en esta carrera tan hermosa y compleja, que evoluciona día a día. Sin la educación pública y de calidad, yo no estaría acá, no sería primera generación de estudiantes universitarios de mi familia.

Gracias al jefe de servicio del laboratorio del Hospital “Evita Pueblo” de Berazategui, David Moralli, al área de bacteriología por abrirme las puertas para poder realizar mi trabajo de investigación sobre el dengue. A la bioquímica Adriana Inés Miranda por aceptar ser mi directora de tesina y por enseñarme los métodos y procesos necesarios que se necesitan adquirir en el laboratorio de referencia para dengue, y además por tomarse el tiempo y la paciencia para corregir mis errores y guiarme en cómo encarar cada etapa, a mi codirector el Dr. Alejandro Castello por brindarme su ayuda profesional para adquirir experiencia en el área científica como futuro virólogo a través de material de lectura y desarrollo que me brindo para desarrollar este proyecto de estudio.

A mi mama por inculcarme una enseñanza digna y guiándome siempre a que estudie, siendo madre soltera con 3 hijos en un barrio de bajos recursos, las posibilidades de estudiar eran mínimas y a pesar de todas las dificultades que se cruzaron en el camino, se pudo lograr este sueño. Es por eso que quisiera que mi historia y desarrollo profesional sea contada como una historia de superación y esfuerzo para que sea de motivación hacia las demás personas que desean transitar este camino y que jamás se den por vencido por más que la vida se ponga difícil y haya momentos en los que quieras tirar la toalla, sigue insistiendo, sigue luchando por tus sueños, porque si yo pude, vos también puedes.

Resumen

El país experimentó uno de los brotes más significativos de dengue en las últimas dos décadas durante el verano del año 2024. Esta situación generó una alerta tanto en los sistemas sanitarios regionales como en la población, debido al incremento de casos positivos y de muertes asociadas a la infección por el virus del dengue, el cual forma parte de la familia de las arbovirosis, un grupo de virus transmitidos por artrópodos. En particular, el dengue es transmitido por el mosquito hembra *Aedes aegypti* previamente infectado. Este virus se caracteriza por la existencia de cuatro variantes de serotipos: DEN-1, DEN-2, DEN-3 y DEN-4, que están estrechamente relacionadas entre sí. A pesar de su parentesco evolutivo, cada serotipo induce una respuesta inmunitaria distinta frente a antígenos específicos, lo que constituye una amenaza significativa para la salud pública a nivel global. La patología asociada con este virus es conocida como fiebre por dengue, y sus manifestaciones graves incluyen la hemorragia por dengue y el shock por dengue.

Las infecciones por dengue se presentan predominantemente en regiones tropicales y subtropicales, que constituyen ambientes favorables para la proliferación del mosquito vector del virus (1). En los seres humanos, el dengue se manifiesta a través de un espectro clínico que abarca desde un síndrome febril agudo de carácter inespecífico hasta cuadros de enfermedad hemorrágica severa, los cuales pueden resultar en fatalidad. El período de incubación, es decir, el intervalo transcurrido desde la infección hasta la presentación de los síntomas generalmente oscila entre 4 y 10 días.

El presente estudio tiene como objetivo analizar la epidemiología del dengue en la región, evaluar su impacto y examinar los métodos de diagnóstico serológico empleados en el laboratorio de referencia. Además, se busca comprender la relación y la importancia de proporcionar información pertinente en el contexto de la Red de Asistencia de Salud Pública, que interactúa con los diversos centros de salud, hospitales y Unidades de Pronta Atención (UPA) de los distintos municipios que integran la Región Sanitaria VI.¹

¹Palabras Clave: Enfermedad del Dengue. virus del Dengue. Epidemiología. Laboratorio de Referencia, Región Sanitaria VI.

Contenido

1- Introducción	5
1.1-Estudio epidemiológico del dengue	5
1.2 Laboratorio de referencia	30
1.3 Técnicas de diagnóstico utilizadas en el laboratorio	39
1.4 Antecedentes y situación actual de la enfermedad en la región	56
2 -Hipótesis y objetivos	64
3- Materiales y Métodos	65
4- Resultados	68
5- Conclusión y recomendación	86
6- Bibliografía	90

1- Introducción

1.1-Estudio epidemiológico del dengue

El país experimentó un brote epidémico histórico de dengue durante los meses de verano del año 2024. La cantidad de casos positivos, así como el incremento en la mortalidad asociada a esta infección, sorprendieron a las unidades sanitarias tanto de la región como del país en su conjunto. El brote que se desarrolló durante el periodo 2023-2024 se clasifica como la epidemia más significativa registrada en los últimos años, especialmente en nuestra región y en la provincia de Buenos Aires. El proceso de control del dengue por parte de los sistemas sanitarios en cada región está sujeto a las medidas implementadas por el Ministerio de Salud a nivel nacional y provincial, así como a la colaboración entre este organismo, los municipios y los laboratorios de referencia. La movilidad de personas hacia y desde los países vecinos impacta considerablemente en la circulación del virus, así como en el predominio y la introducción de diferentes serotipos y la aparición de nuevos casos.

El mosquito vector presenta una amplia distribución geográfica que abarca los trópicos y subtrópicos, habiéndose extendido recientemente hacia la región central de nuestro país. Brasil ha experimentado, durante más de tres décadas, una significativa circulación de diversos serotipos de dengue (2,3). Hasta la semana epidemiológica 24 de 2024, se habían reportado 8,174,813 casos de dengue, incluyendo 5,303 fallecimientos, lo que representa un incremento de tres veces en comparación con el mismo período de 2023. Esta situación está relacionada epidemiológicamente con nuestro país, en parte debido a la intensa conexión turística. Así mismo, la circulación de personas de nuestro país que cruzan hacia Bolivia y Paraguay es un factor determinante en la propagación del virus. Un estudio realizado en Paraguay reveló que durante el periodo 2023-2024, se vivió una epidemia de dengue que se extendió por 44 semanas, con más de 101,602 casos y 132 muertes, siendo el serotipo DENV-2 el predominante en dicha epidemia (4). En contraste, hasta abril de 2024, Bolivia había confirmado 6,875 casos de dengue en los diferentes departamentos del país, y en febrero se registró un aumento del 48% en los casos en comparación con el promedio anual de los últimos cinco años. (5)

La magnitud del problema generado en el país es considerable, y las posibles infecciones secundarias durante los próximos meses de calor podrían dar lugar a un aumento en el número de casos severos. Esto se debe a que se ha demostrado que las segundas infecciones por serotipos distintos al primero elevan la probabilidad de presentaciones clínicas graves. Se postula que este fenómeno es mediado por una infección generalizada de células monocitos-macrófagos, facilitada por anticuerpos que, aunque son capaces de unirse al virus, no poseen actividad neutralizante. Estos anticuerpos se unen a los receptores Fc en estas células, lo que desencadena un mecanismo conocido como Amplificación Dependiente de Anticuerpos (ADA o ADE, por su sigla en inglés)(6). Como resultado, se produce una secreción exacerbada de citoquinas proinflamatorias, que

incrementan la permeabilidad vascular, favorecen la extravasación de líquido, inducen edema y pueden culminar en un cuadro de shock. (7)

La invasión inicial del virus en el torrente sanguíneo, conocida como viremia, puede ser detectada entre 6 y 18 horas antes del inicio de la fiebre, y puede persistir hasta que la fiebre cese. Por lo tanto, todo el proceso que transcurre desde la picadura del mosquito hasta la respuesta inmunológica contra el virus tiene lugar dentro de los primeros cinco días post-infección. Cuando un individuo se infecta con uno de los cuatro serotipos del virus del dengue, adquiere inmunidad específica a ese serotipo (8). Sin embargo, si el individuo experimenta una segunda infección con un serotipo diferente a la inicial, se incrementa el riesgo de desarrollar formas graves de la enfermedad. Este riesgo se ve exacerbado por diversos factores inmunológicos, tal como se ha mencionado anteriormente.

En el pasado año, los casos de dengue se han multiplicado por ocho en comparación con el periodo 2019-2020 y por cuatro en relación con 2023 a nivel nacional (9). En la provincia de Buenos Aires, los casos se han incrementado por once, siendo la Región Sanitaria VI la que ha experimentado el mayor aumento en comparación con las demás regiones sanitarias, concentrando un 33% del total de casos de la provincia. Ante la ausencia de campañas efectivas para combatir el dengue, la falta de comunicación a la población sobre la enfermedad y su prevención, la inexistencia de un plan de vacunación que contenga la infección y la falta de concientización sobre la gravedad de los posibles escenarios en los próximos meses, las probabilidades de que se produzca un nuevo brote, potencialmente más grave que el observado en esta contingencia, son considerablemente altas.

Por esta razón, el presente trabajo también tiene como objetivo proporcionar información sobre la importancia de la concientización y la necesidad de que el Estado ofrezca herramientas adecuadas a los sistemas de salud para implementar campañas de prevención, control, diagnóstico y promoción de vacunación. En este contexto, es relevante mencionar que en 2023 la ANMAT aprobó la vacuna Qdenga, desarrollada por la farmacéutica japonesa Takeda. Esta medida busca minimizar, en la medida de lo posible, las consecuencias de un potencial nuevo brote de dengue en la población en el futuro.

Enfermedad del dengue

El dengue es una infección viral que se transmite de mosquitos a seres humanos a través de la picadura de artrópodos, específicamente del mosquito *Aedes aegypti*, que actúa como vector en la transmisión de la enfermedad. La hembra de esta especie es responsable de picar a las personas para alimentarse de su sangre. Si, durante esta acción, la persona picada está infectada con el virus del dengue, el mosquito se convierte en un vector del virus. Posteriormente, tras un período de incubación de 8 a 12 días en el mosquito, el virus se establece en las glándulas salivales. Cuando el mosquito se alimenta de nuevo,

inocula el virus en una persona sana. Un porcentaje significativo de las personas que contraen dengue puede no presentar síntomas y ser asintomáticas. Cuando los síntomas aparecen, suelen incluir fiebre alta, dolor de cabeza, dolor corporal, náuseas y erupciones cutáneas. En la mayoría de los casos, la recuperación ocurre en una o dos semanas; sin embargo, en ocasiones la enfermedad puede agravar y requerir hospitalización. En los casos más severos, el dengue puede resultar mortal. El riesgo de contraer dengue puede ser mitigado mediante medidas de protección contra las picaduras de mosquito, especialmente durante el día (10). El tratamiento del dengue se centra en la administración de medicamentos que alivian el dolor como el paracetamol (excluyendo de manera enfática los antiinflamatorios no esteroides, como el ibuprofeno), ya que actualmente no existe un tratamiento específico para la enfermedad.

Si se contrae el dengue, es importante:

- descansar.
- beber mucho líquido.
- tomar paracetamol para aliviar el dolor.
- evitar los antiinflamatorios no esteroideos, como el ibuprofeno y la aspirina.
- estar atento a la aparición de síntomas graves y consultar al médico lo antes posible si aparecen.

Hasta la fecha, en algunos países se ha aprobado y autorizado una vacuna contra el dengue, conocida como QDenga. Sin embargo, en la provincia de Buenos Aires, la campaña de vacunación implementada en octubre del año 2024, solo recomienda su ‘administración para individuos en el grupo de edad de 15 a 59 años que hayan tenido una infección previa de dengue y que residan en el Área Metropolitana de Buenos Aires (AMBA). Además, esta vacuna no es recomendada para mujeres embarazadas, personas mayores de 60 años o individuos con inmunosupresión.

Síntomas

En la mayoría de los casos, el dengue causa síntomas leves o puede presentarse sin síntomas, y la recuperación generalmente ocurre en un período de una a dos semanas. Sin embargo, en casos infrecuentes, la enfermedad puede agravarse y resultar en fatalidad. Cuando los síntomas se manifiestan, generalmente aparecen entre 4 y 10 días después de la infección y pueden durar al menos hasta 15 días desde el inicio del exantema y el dolor corporal (11). Los síntomas más comunes del dengue incluyen:

- fiebre elevada (40° C/104° F)
- cefalea intensa
- dolor detrás de los ojos
- dolores musculares y articulares
- náuseas
- vómitos
- agrandamiento de ganglios linfáticos
- erupciones cutáneas.

Los síntomas del dengue grave suelen presentarse cuando desaparece la fiebre. Los cuales son los siguientes:

- dolor abdominal intenso
- vómitos persistentes
- respiración acelerada
- hemorragias en las encías o la nariz
- cansancio
- agitación
- vómitos o heces con sangre
- sed intensa
- deshidratación
- edema
- piel pálida y fría
- debilidad general
- hepatoesplenomegalia

Las personas con síntomas graves como los descritos deben recibir atención de inmediato. Tras la curación, la persona se puede sentir cansada durante varias semanas. Es importante buscar atención médica si se presentan síntomas graves o si los síntomas empeoran durante la enfermedad.

<u>Dengue con o sin síntomas de alerta</u>		<u>Dengue Severo</u>
Sospecha	Signos de alerta	
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Zonas endémicas de dengue <input type="checkbox"/> Fiebre <input type="checkbox"/> Dos o más de los siguientes síntomas: <ul style="list-style-type: none"> • Náuseas o vómitos • Exantema • Dolores articulares • Prueba del lazo positiva • Leucopenia 	<input type="checkbox"/> Dolor Abdominal <input type="checkbox"/> Vómitos persistentes <input type="checkbox"/> Hemorragias mucosas <input type="checkbox"/> Edema <input type="checkbox"/> Letargo o agitación <input type="checkbox"/> Hepatomegalia mayor a 2cm <input type="checkbox"/> Aumento del Hto con disminución de las plaquetas	<input type="checkbox"/> Aumento de permeabilidad <ul style="list-style-type: none"> • Choque • Edema Pulmonar <input type="checkbox"/> Hemorragia severa <ul style="list-style-type: none"> • Evaluado por el clínico <input type="checkbox"/> Disfunción severa de órganos <ul style="list-style-type: none"> • TGP o TGO mayor 1000 U/L • Pérdida de conciencia • Disfunción cardíaca o de otros órganos
Confirmación por laboratorio	Observación e intervención médica	

Figura 1: Ilustra la clasificación de la OMS vigente para la infección por el virus del dengue.

Presentación clínica: El dengue muestra un amplio espectro clínico que va desde un curso asintomático hasta presentaciones severas que pueden incluir fenómenos edematosos, hemorragias, coagulación intravascular diseminada y shock. La presentación típica de la enfermedad incluye trombocitopenia (con niveles de plaquetas $< 100,000 \text{ mm}^3$), leucocitopenia y fiebre alta. La clínica del dengue se puede clasificar en cinco categorías:

1. Síndrome febril agudo inespecífico
2. Dengue clásico
3. Dengue hemorrágico
4. Dengue hemorrágico con síndrome de shock por dengue
5. Otros síndromes inusuales, como encefalopatía y hepatitis

La fiebre hemorrágica del dengue y el síndrome de shock son las presentaciones más graves de la enfermedad, aunque son poco frecuentes (12). El tratamiento es sintomático y requiere una atención considerable hacia los pacientes que presentan formas severas de la enfermedad, quienes son hospitalizados para la reposición de líquidos y, si es necesario, para la transfusión de sangre.

El curso de la enfermedad del dengue se muestra en la figura 2.

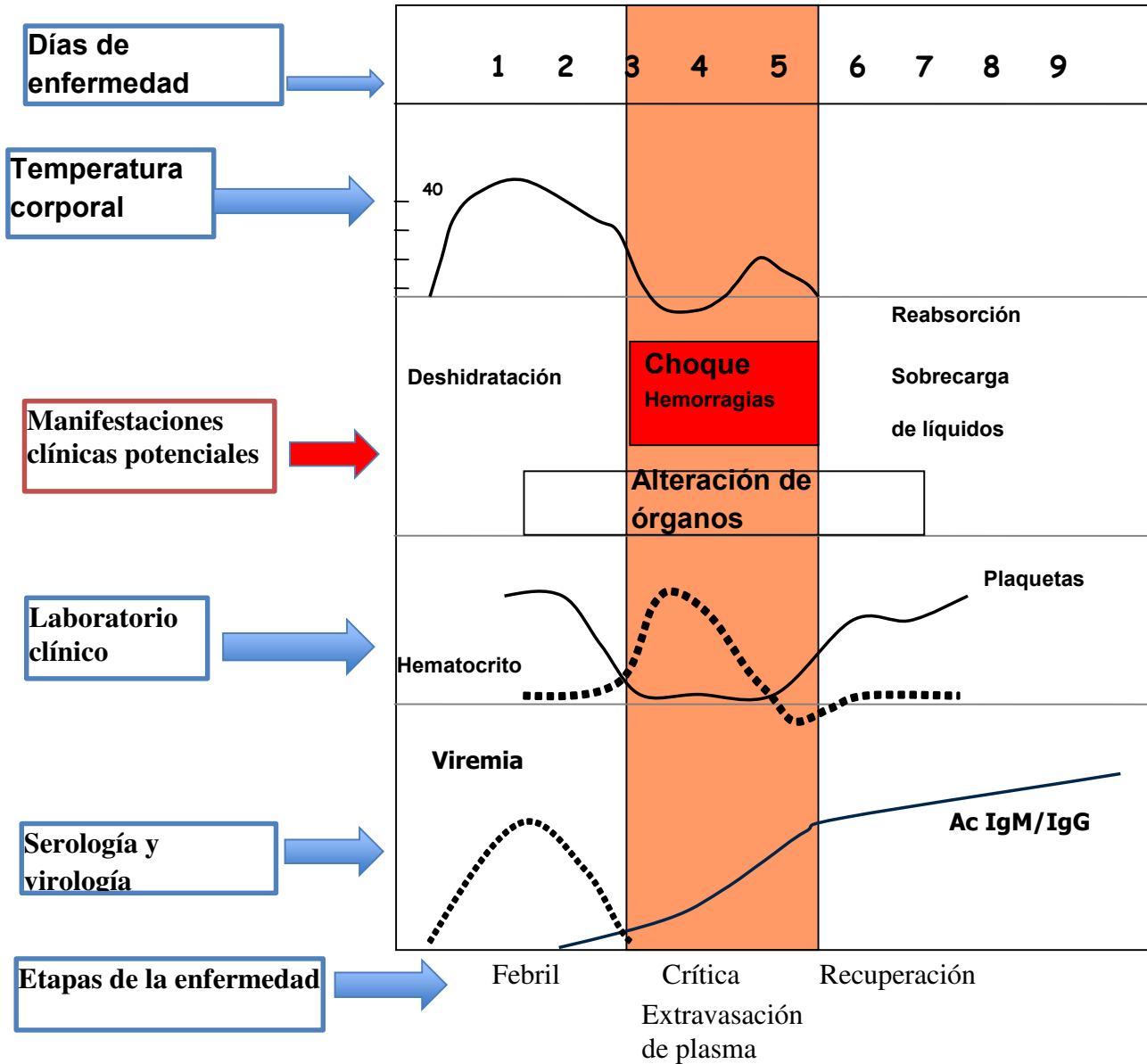


Figura 2: Se presentan los distintos cursos de la enfermedad, los hallazgos de laboratorio clínico y el inicio de la fiebre. A partir del tercer o cuarto día, los pacientes que experimentan un agravamiento manifiestan signos de alarma (dengue con signos de alarma), ingresando así a una fase crítica.

Proceso larvario y vector

Ciclo de vida de los mosquitos *Aedes*. Según el Centro para el control y la prevención de enfermedades CDC (13).



Figura 3: Vista general de un mosquito adulto *Aedes*.

- Un mosquito adulto *Aedes* hembra, tiene un cuerpo oscuro con marcas blancas plateadas, rayas blancas en el tórax, las patas también tienen bandas blancas especialmente visibles en la articulación, estos patrones corporales lo distinguen de otras especies de mosquitos.
- Pone huevos en las paredes interiores de recipientes que contienen agua. Puede llegar a poner entre 150 a 200 huevos cada 3 o 4 días.
- Las larvas nacen de los huevos de los mosquitos y viven en el agua.
- Las larvas se transforman en pupas.
- Las pupas se convierten en mosquitos adultos que vuelan.
- El huevo del mosquito tarda entre 7 y 10 días en convertirse en un mosquito adulto.
- El mosquito adulto vive aproximadamente una semana
- Los mosquitos hembra adultos pican a las personas y a los animales. Ya que necesitan sangre para producir sus huevos.

- Los mosquitos de las especies *Aedes aegypti* y *Aedes albopictus* viven en muchas áreas de las Américas.

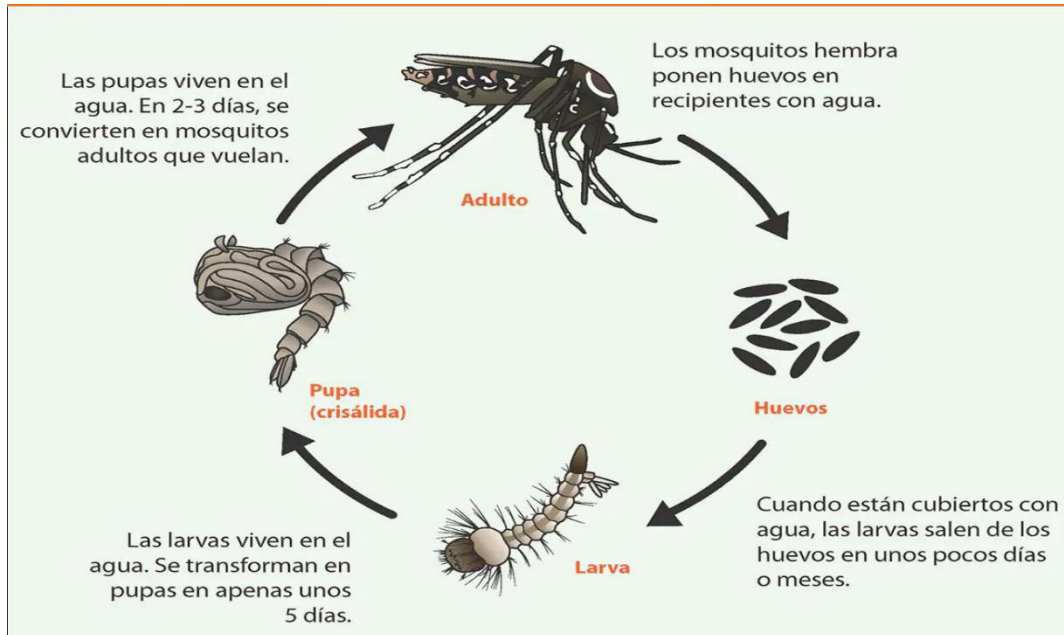


Figura 4: Los mosquitos del género *Aedes* crecen muy rápidamente, de huevos a adultos.

Etapas de la vida

Huevos

- Un mosquito adulto hembra pone huevos en las paredes interiores de recipientes con agua, sobre la línea del agua.
- Los huevos se adhieren a las paredes del recipiente como si tuvieran pegamento.
- Los huevos pueden sobrevivir secándose por hasta 8 meses.
- Los huevos pueden incluso sobrevivir a inviernos muy fríos.
- Los mosquitos solo necesitan una pequeña cantidad de agua para poner sus huevos. Los tazones, las tazas, las fuentes, las llantas, los barriles, los floreros y cualquier otro recipiente que contenga agua son un “criadero” perfecto.

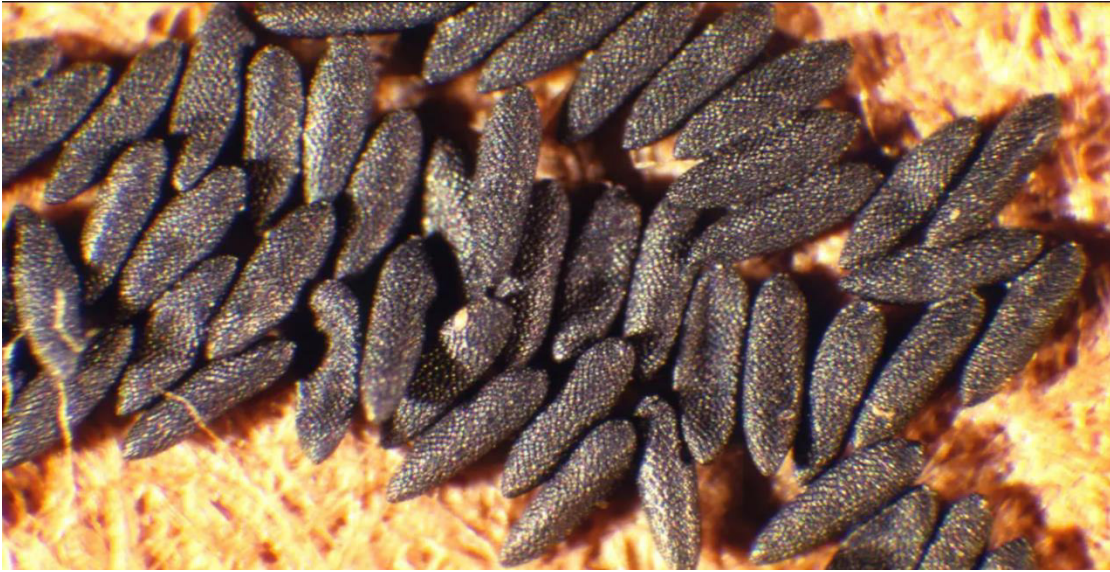


Figura 5: Los huevos de mosquito pueden sobrevivir períodos largos sin agua.

Larvas

- Las larvas viven en el agua. Ecllosionan de los huevos de mosquitos. Esto ocurre cuando el agua (de la lluvia o el sistema de riego) cubre los huevos.
- Las larvas se pueden ver en el agua. Son muy activas y con frecuencia se conocen en inglés como *wigglers* (gusanos).



Figura 6: Las larvas viven en el agua.

Pupas

- Las pupas viven en el agua.
- Los mosquitos adultos salen de la pupa y se van volando.



Figura 7: La pupa vive en el agua y no come.

Adultos

- Los mosquitos hembra adultos pican a las personas y a los animales. Los mosquitos necesitan sangre para producir huevos.
- Después de alimentarse, los mosquitos hembra buscan fuentes de agua para poner los huevos.
- Los *Aedes aegypti* y *Aedes albopictus* no vuelan distancias largas. En toda su vida, estos mosquitos solo volarán a unas pocas cuadras de distancia.
- Es un mosquito urbano que prefiere vivir en un ambiente doméstico, dentro de las casas en lugares frescos y con sombra o en los patios.



Figura 8: Solo los mosquitos hembra pican.

Prevención y vigilancia entomológica

Los mosquitos que transmiten el dengue están activos durante el día, principalmente de 6 a 10 am y de 18 a 21 pm. Se puede reducir el riesgo de contraer el dengue protegiéndose de las picaduras de mosquito con:

- ropa que cubra el cuerpo lo máximo posible.
- mosquiteros en las ventanas.
- Tela de tul en camas y cunas
- repelentes de mosquitos (que contengan DEET, icaridina o IR3535).
- serpentines fumigantes y vaporizadores.

La aparición de criaderos de mosquitos se puede prevenir de las siguientes formas:

- evitando que los mosquitos encuentren lugares donde depositar sus huevos, eliminando correctamente los desechos sólidos y los hábitats artificiales que puedan acumular agua, descacharrado.
- cubrir, vaciar y limpiar cada semana los recipientes donde se almacena agua para uso doméstico.
- aplicar insecticidas adecuados a los recipientes en que se almacena agua.

Virus del dengue y patogenia

El dengue es una enfermedad infecciosa causada por un tipo de arbovirus perteneciente a la familia *Flaviviridae*, del género *Orthoflavivirus*, y oficialmente clasificado como *Orthoflavivirus del dengue*. Se identifican cuatro serotipos del virus (DENV-1, DENV-2, DENV-3 y DENV-4), los cuales presentan aproximadamente un 70% de homología en sus secuencias genéticas. Este virus posee una envoltura lipídica adquirida de las células del huésped y presenta una cápside con simetría icosaédrica, compuesta por 20 caras triangulares. Su genoma consiste en una cadena simple de ARN de polaridad positiva con una longitud aproximada de 11 kilobases, lo que lo clasifica dentro de la clase IV en la taxonomía de Baltimore (14,15). El genoma viral codifica para una única poliproteína que se escinde en tres proteínas estructurales: la proteína cápside (C), que envuelve y protege el material genético; la proteína de membrana (M); y la proteína de envoltura (E), además de siete proteínas no estructurales (NS). La glicoproteína E juega un papel crucial en el proceso de fusión de membranas, y es responsable de inducir la formación de anticuerpos neutralizantes, inhibidores de hemaglutinación y anticuerpos inmunoamplificadores. Esta glicoproteína también actúa como el ligando del receptor celular. Por su parte, la proteína prM (precursor de la proteína M) protege la proteína E de la acidez del entorno durante el proceso de maduración viral, evitando así un cambio conformacional irreversible.

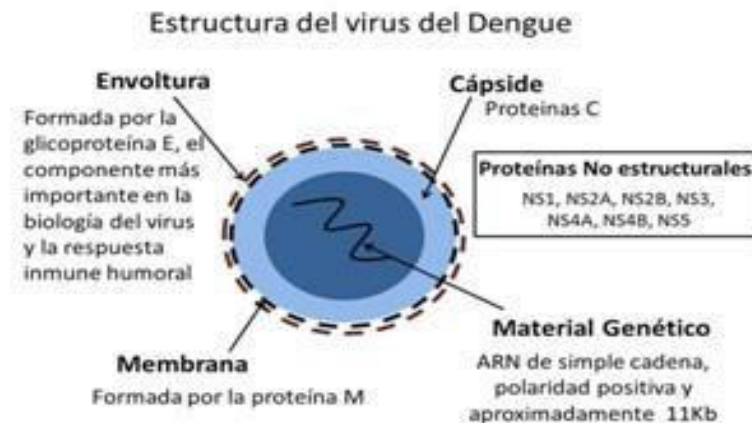


Figura 9: Muestra la estructura general del virus del dengue.

Además, el genoma viral codifica siete proteínas no estructurales (NS) NS1-NS2A-NS2B-NS3-NS4A-NS4B-NS5-, de aquí deriva la NS1 que es conservada en los 4 serotipos y por lo cual su uso para diagnóstico serológico (ELISA) ha sido de crucial importancia para la detección temprana del virus. La proteína NS1 participa en la maduración viral, la proteína NS3 tiene función helicasa y proteasa y en la NS5 radica la función polimerasa del virus. (12)

Secuencia codificante del virus del Dengue

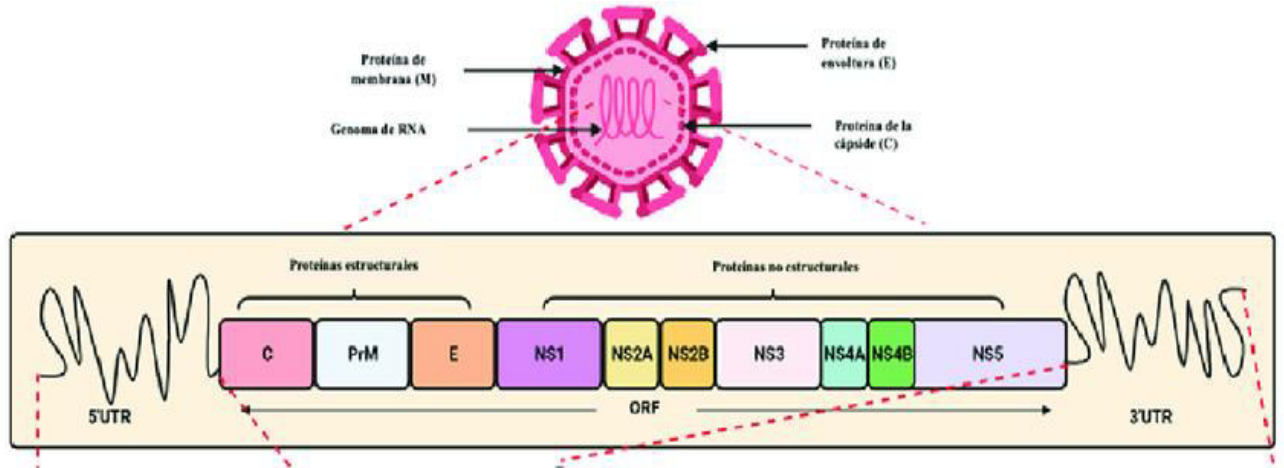


Figura 10: Se presenta la secuencia genómica del virus del dengue, la cual codifica tanto las proteínas estructurales —cápside (C), proteína de membrana precursora (prM) y proteína de envoltura (E)— como las proteínas no estructurales (NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B y NS5).

Ciclo viral intracelular Entrada, fusión y denudación de la partícula: La entrada del virus en células mamíferas y en las de mosquito, se inicia con el acercamiento del DENV a la superficie de la célula; luego, la proteína E interactúa con proteínas o proteoglicanos de la membrana celular que median la unión y la posterior endocitosis del virus.(16) (Figura 11).

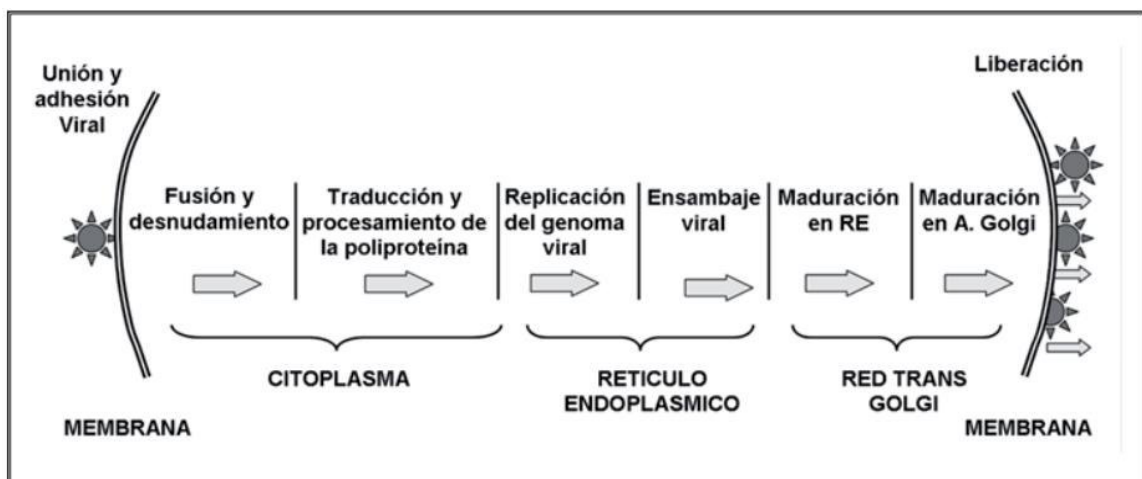


Figura 11: Diagrama del ciclo viral intracelular del virus del dengue y la localización subcelular de cada uno de los eventos.

Patogenia

La transmisión del virus del dengue de una persona infectada a un mosquito está sujeta a varios factores, entre los cuales se destaca la carga viral en la sangre del paciente. En el caso de los serotipos 1 y 2, se requiere un menor número de copias de ARN viral por mililitro (mL) en comparación con los serotipos 3 y 4 para facilitar la infección en los mosquitos. Un estudio ha demostrado que, con títulos de ARN viral entre 6.2 y 7.5 log₁₀ copias por mL, es suficiente para que ocurra infección en más del 50% de los mosquitos que pican a un individuo enfermo. Otro factor importante en la infección del mosquito es el tiempo de evolución de la enfermedad. En general, un ser humano resulta infectante para el mosquito desde 1-5 días antes del inicio de los síntomas y hasta 5 días después de que se manifiestan. La transmisión del virus ocurre a través de la picadura del mosquito, que penetra la epidermis y la dermis, donde se infectan las células inmaduras de Langerhans, que son un tipo de células dendríticas presentes en la epidermis, así como los queratinocitos.

Se ha comprobado que el primer objetivo del virus del dengue en los humanos son las células dendríticas de la piel, las cuales actúan como centinelas del sistema inmunológico. Durante el proceso de salivación del artrópodo, las partículas virales son liberadas en la dermis. Las células dendríticas de Langerhans, presentes en la epidermis, captan el virus a través de sus prolongaciones, llamadas dendritas, mediante un proceso de endocitosis. Esta interiorización de las partículas virales favorece la diseminación del virus, ya que las células dendríticas migran hacia los ganglios linfáticos, facilitando así la propagación del virus en el organismo.

La entrada del virus del dengue en las células está mediada por la interacción del virión con receptores específicos que se expresan en la superficie celular. Entre estos receptores se encuentran los receptores de manosa, los receptores DC-SIGN (molécula de adhesión intercelular específica de células dendríticas 3 que atrapa a la integrina), CD14, heparán sulfato, así como las proteínas HSP70 y HSP90, la proteína reguladora de la glucosa (GRP78), el receptor de laminina y las proteínas TIM y TAM (ver figura 12). Además, existen evidencias que sugieren que el virus puede ingresar a las células humanas mediante la interacción con otras moléculas, como los receptores de vitronectina, los receptores scavenger y los receptores KIR. Esta diversidad de interacciones destaca la complejidad del proceso de infección viral y la capacidad del dengue para evadir las defensas inmunológicas del huésped.

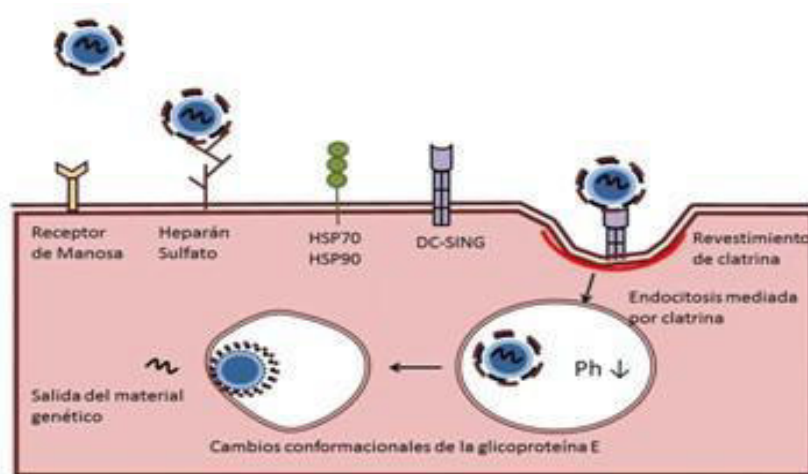


Figura 12: Ilustra los principales receptores involucrados en la entrada del virus del dengue a la célula hospedera.

Las células infectadas migran desde el sitio de la infección hacia los nódulos linfáticos, donde se produce el reclutamiento de macrófagos y monocitos, los cuales se convierten en nuevos blancos para la infección. Este proceso facilita la diseminación del virus a través del sistema linfático. Como resultado de esta primera viremia, la infección se extiende a células dendríticas, monocitos-macrófagos, células endoteliales y hepatocitos. Es importante destacar que la viremia (Figura 13) no tiene una correlación directa con la severidad de la enfermedad, a diferencia de otros marcadores inmunológicos, como los niveles de citoquinas proinflamatorias y la cantidad de monocitos-macrófagos presentes en el organismo. Esto sugiere que la respuesta inmunológica y las características específicas de la respuesta inflamatoria desempeñan un papel más crítico en la gravedad del dengue que la cantidad de virus presente en la sangre.

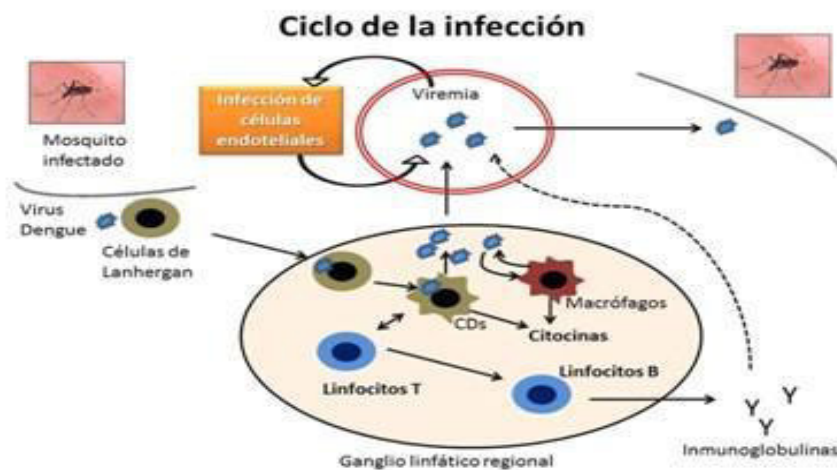


Figura 13: Ilustra los principales eventos involucrados en las primeras etapas del ciclo de la infección por el virus del dengue.

Durante la infección por el virus del dengue, el sistema inmune responde mediante la producción de diversas citocinas proinflamatorias, que están íntimamente relacionadas con la patogenia de la enfermedad. La proteína viral NS1 es reconocida por los receptores tipo Toll, específicamente TLR2 y TLR6, los cuales favorecen la expresión de estas citocinas proinflamatorias (17). En particular, los macrófagos se convierten en uno de los principales productores de citocinas, incluyendo IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-8 y TNF- α . El TNF- α , en particular, se asocia con las manifestaciones hemorrágicas de la enfermedad, ya que contribuye a la trombocitopenia y a la disfunción endotelial, factores que pueden agravar la severidad de la enfermedad del dengue.

Las células dendríticas desempeñan un papel fundamental al presentar antígenos a los linfocitos T CD4, lo que resulta en su activación y en la cooperación con linfocitos B para producir una respuesta de anticuerpos. Esta respuesta de anticuerpos es un elemento crítico en la patogenia de la enfermedad dengue. Se ha demostrado que los anticuerpos generados contra una cepa del virus no siempre son neutralizantes contra otro serotipo, lo cual se atribuye a las diferencias en los epítomos del dominio III de las proteínas de la envoltura viral. Los anticuerpos no neutralizantes pueden favorecer la entrada del virus en células mononucleares, facilitando así la amplificación de la infección.

Además, la acción de estos anticuerpos heterólogos provoca la activación del complemento a través de la vía clásica, lo que conduce a un aumento de anafilotoxinas como C3a y C5a, que son mediadores importantes del incremento de la permeabilidad vascular. Por otro lado, estos anticuerpos también están implicados en la aparición de fenómenos hemorrágicos, dado que se ha documentado que existe reactividad cruzada contra plaquetas, células endoteliales y proteínas plasmáticas asociadas con la cascada de la coagulación (Figura 14). Esta reactividad cruzada puede contribuir a la disfunción vascular y al incremento del riesgo de hemorragias en pacientes con dengue.(18)



Figura 14: Ilustra los principales efectos inmunopatogénicos de los anticuerpos heterólogos involucrados en la infección por el virus del dengue.

El virus del dengue tiene la capacidad de infectar directamente las células progenitoras en la médula ósea, lo que resulta en la supresión de la hematopoyesis. Además, la formación de anticuerpos que reconocen estructuras plaquetarias mediante reacciones cruzadas contribuye a la trombocitopenia característica de esta enfermedad. Estos dos efectos, la disminución en la producción de plaquetas y el aumento de su destrucción en la periferia, favorecen la aparición de hemorragias. Adicionalmente, el virus del dengue induce apoptosis y la liberación de citocinas proinflamatorias, eventos que generan disfunción endotelial y un incremento en la permeabilidad vascular, lo que también facilita la ocurrencia de fenómenos hemorrágicos. Finalmente, durante la infección por el virus del dengue, se observa necrosis de los hepatocitos como consecuencia de la infiltración en el hígado por células del sistema inmunitario, como linfocitos T citotóxicos (LTC) y células Natural Killer (NK), que destruyen los hepatocitos infectados (ver figura 15). Como resultado de esta lesión hepática, los pacientes presentan elevaciones en los niveles de aminotransferasas (TGP y TGO), y se reduce la capacidad del hígado para producir factores de coagulación y proteínas plasmáticas, lo cual contribuye de manera decisiva a la aparición de fenómenos hemorrágicos en los individuos afectados.

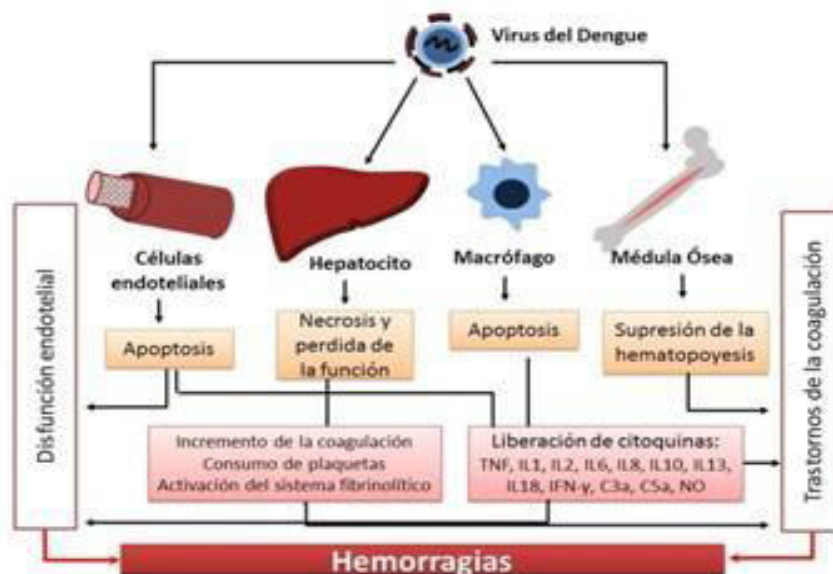


Figura 15: Ilustra los principales mecanismos inmunopatogénicos involucrados en la aparición de fenómenos hemorrágicos durante la infección por el virus del dengue.

Vacuna comercial actualmente en uso contra el dengue

A lo largo de los años, se han realizado múltiples intentos para desarrollar una vacuna efectiva contra el virus del dengue (DENV), abarcando diversas plataformas como virus recombinantes quiméricos vivos atenuados, virus vivos atenuados, virus inactivados, vacunas de proteínas recombinantes y vacunas de ARN mensajero (ARNm). Cada una de

estas aproximaciones presenta diferencias en sus propiedades de atenuación, eficacia y perfil de inmunogenicidad. En Argentina, en abril de 2023, la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) aprobó la vacuna Qdenga, también conocida como TAK-003, desarrollada por la farmacéutica japonesa Takeda.

- Composición: La vacuna fue creada a partir de la cepa atenuada molecularmente caracterizada del serotipo 2 del dengue (DENV-2 PDK-53, TDV-2). A partir de esta cepa, se diseñaron otros tres virus quiméricos recombinantes que utilizan el esqueleto del DENV-2 (TDV-2) con la sustitución de los genes prM y E del DENV-2 por los del DENV-1 (TDV-1), DENV-3 (TDV-3) y DENV-4 (TDV-4). Juntos, estos cuatro virus forman la vacuna tetravalente atenuada TAK-003.

- Eficacia: La eficacia de la vacuna varió en función de la exposición previa al virus. La eficacia específica del serotipo contra DENV-1, DENV-2 y DENV-3 fue del 69.0%, 90.8% y 51.4%, respectivamente. La eficacia contra DENV-4 fue inconclusa.

Los estudios realizados por la comunidad científica han generado datos relevantes sobre seguridad y eficacia, facilitando la aprobación por parte de las agencias reguladoras y permitiendo que se establezcan recomendaciones para su uso (19-29). La introducción de la vacuna Qdenga representa un avance significativo en la estrategia de prevención del dengue en Argentina y en otros países donde la enfermedad es endémica.

En nuestro país, luego de la aprobación, la Comisión Nacional de Inmunizaciones (CoNaIn) en su reunión del 7 de marzo de 2024 acordó en los siguientes 4 puntos:

- Avanzar en la implementación de una estrategia focalizada de vacunación contra el dengue con vacuna Qdenga® (Tak-003).
- Definir como criterio de selección la priorización de los departamentos según incidencia acumulada y el aporte total de casos.
- Definir como población objetivo a los grupos de edad según análisis técnico.
- Implementar un trabajo de modelaje prospectivo para la identificación de los departamentos a incluir en la estrategia.

La aprobación por parte del ANMAT de la utilización de la vacuna para el dengue “Qdenga” plantea un nuevo desafío para el diagnóstico de laboratorio en pacientes que recibieron la vacuna. Qdenga es una vacuna a virus vivo atenuado y confiere protección contra infecciones causadas por los 4 serotipos del virus del dengue.

En el estudio clínico DEN-205 (TAKEDA) se observó una viremia transitoria postvacunal en el 49% de los participantes del estudio que no habían sido infectados por dengue antes, y dicha viremia comenzó en la segunda semana después de la primera

inyección, con una duración media de 4 días; esto se confirmó mediante RT-PCR para dengue cuantitativa y validada para detectar serotipos específicos.

El antígeno NS1 no fue detectado en ningún estudio tras la vacunación, con la prueba utilizada en los mismos. Además, se estudió la generación de anticuerpos a los 30 días de la primera dosis, los anticuerpos IgG e IgM y el perfil fue similar en los vacunados a los generados por una infección.

En suma, la vacuna contra el dengue ya aprobada y las nuevas que surjan añaden una herramienta crucial para hacer frente a esta enfermedad, hoy considerada un problema grave de salud pública. (30)

Epidemiología

Resultados de vigilancia y valores porcentuales desde el 2009 hasta 2020, y como se observa el brote ocurrido en el periodo 2015-2016, con el aumento de casos positivos.

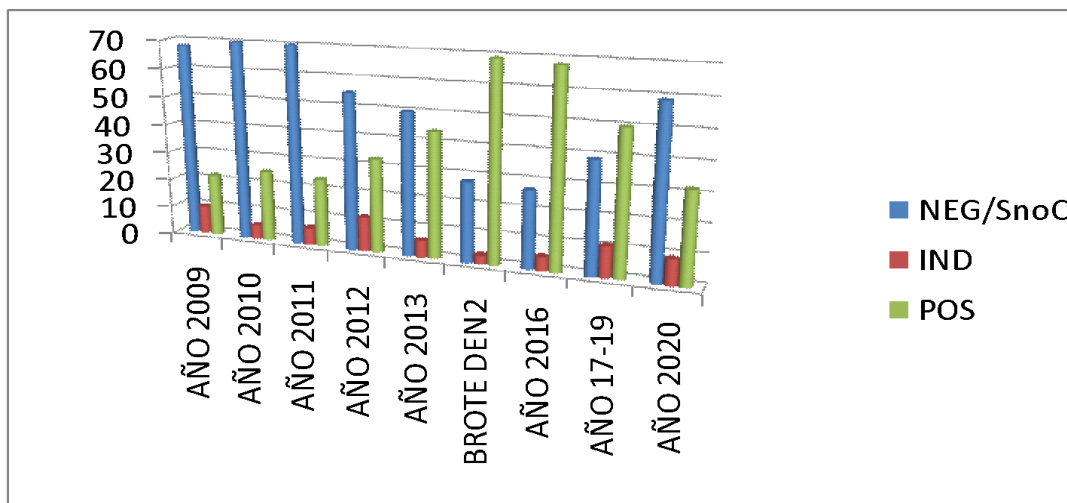


Figura 16: En este ejemplo gráfico se muestra el aumento de casos positivos de dengue en la región sanitaria VI, a través de cada año, desde el 2009 hasta el 2020, cuando comenzó la pandemia de la covid-19. Fuente: Informe elaborado por la Dra. LILIANA I. COSTA, Dra. ADRIANA I. MIRANDA, 2015-2020) Laboratorio de referencia para dengue y otros arbovirus del hospital Evita Pueblo de Berazategui (31). El área de administración facilitó los datos realizados por el personal bioquímico. Abreviaturas: NEG: negativo; IND: indeterminado; POS: positivo.

Vigilancia de dengue en Argentina

CONTINGENCIA 2015-2016

Esta enfermedad ha sido objeto de vigilancia epidemiológica desde 1995, tras detectar la presencia del vector en la mayoría de las provincias de Argentina. Hasta ese momento, no se había evidenciado que el país fuera un territorio endémico de dengue. La introducción del virus del dengue en el territorio argentino ocurrió a partir de viajeros infectados provenientes de países con circulación viral o de zonas del país donde se estaba desarrollando un brote, comenzando desde noviembre de 2015.

Esta situación epidemiológica ha requerido la implementación de un sistema de vigilancia altamente sensible para identificar cada caso sospechoso durante la etapa de prebrote, que se refiere a cualquier área donde no se haya detectado la circulación del virus del dengue. Para ello, es esencial contar con información oportuna y detallada sobre cada caso, lo que permite llevar a cabo investigaciones y acciones de bloqueo destinadas a minimizar el riesgo de transmisión autóctona.

En la provincia de Buenos Aires y en la Región Sanitaria VI – 2016

En la provincia de Buenos Aires se estudiaron un total de 9,405 casos sospechosos de dengue. De estos, 3,194 dieron positivos y el resto quedó en estudio o fue descartado. Entre los casos confirmados, se identificaron 2,041 casos autóctonos, y 1153 casos importados. En la Región Sanitaria VI, que abarca nueve municipios, se registraron 3,200 casos, de los cuales 150 muestras no pudieron ser procesadas debido a derivaciones incorrectas o por nexo epidemiológico. Por consiguiente, se procesaron 3,050 muestras, de las cuales 2,226 (73%) fueron analizadas en el Laboratorio de Referencia Dengue-HEP. De estos análisis, 1,242 resultaron positivos para dengue, con una distribución significativa: 994 casos (80%) corresponden a infecciones autóctonas, lo que sugiere una circulación viral predominantemente local, mientras que 248 casos (20%) fueron identificados como importados. Los serotipos identificados en los casos positivos fueron DEN1 y DEN4. En cuanto a los casos importados, se observó que presentaron antecedentes de viaje fuera de la provincia antes del inicio de los síntomas, siendo la mayoría relacionados con el serotipo DEN1 y con viajes a Paraguay, Formosa y Misiones. Además, se identificaron serotipos DEN1 y DEN4 en casos con antecedentes de viaje a Brasil.

Dengue CONTINGENCIA 2019-2020: CORTE DE PREVALENCIA

En el año 2016, se registró un brote de dengue en Argentina que presentó un incremento del 53% en el número de casos en comparación con el último brote significativo ocurrido en 2009. No obstante, durante la temporada 2019-2020, se ha reportado el mayor brote

en términos de casos notificados en la historia de la provincia de Buenos Aires, superando los registros de la temporada 2015-2016.

El Boletín Semanal del Ministerio de Salud de la Provincia de Buenos Aires informaba para la semana epidemiológica 22 del 2020 lo siguiente: “Hasta la semana epidemiológica (SE) 22 de 2020, la provincia de Buenos Aires ha documentado un total de 3,089 casos confirmados y 1,063 casos probables, identificando los serotipos DEN-1, DEN-2 y DEN-4. Se han notificado casos positivos autóctonos en 21 municipios clasificados como áreas con brote activo. Asimismo, hubo 9 municipios que tardaron en su evaluación para el cierre de sus brotes. En la Región Sanitaria VI, se declaró un escenario de brote en los siguientes municipios: Avellaneda, Almirante Brown, Berazategui, Esteban Echeverría, Florencio Varela, Lomas de Zamora, Quilmes y Lanús. La circulación de múltiples serotipos en la Provincia de Buenos Aires hace que la detección de casos con signos de alarma sea crucial para anticipar posibles formas graves de dengue. En este contexto, el dengue con signos de alarma se clasifica dentro de la categoría de "dengue grave". Entre la SE 1 y la SE 22 de 2020, se notificaron en el Sistema Nacional de Vigilancia en Salud (SNVS) 2.0 un total de 383 casos de dengue con signos de alarma, de los cuales 88 requirieron hospitalización, y de estos, 4 pacientes necesitaron cuidados intensivos”.

En la Tabla 1 se presenta el número de casos de dengue notificados por semana epidemiológica durante el año 2020, según los datos registrados por el Laboratorio de Referencia para Dengue y otros Arbovirus.

Tabla 1: Se presenta el número de casos de dengue notificados por semana epidemiológica durante el año 2020, según los datos registrados por el Laboratorio de Referencia para Dengue y otros Arbovirus.

SEMANAS EPIDEMIOLOGICAS 2019 - 2020	TOTALES	POSITIVOS	DENGUE+ %
SEM 48-53 26/11 - 31/12/2019	9	1	11,1
SEM 1-2 9/01/20 1*caso importado de Paraguay	6	2	33,3
SEM 3-5 13/01 - 02/02/2020 Evolución de la viremia / casos importados	14	4	28,5
SEM 6-7 03/02 - 16/02/2020 14/ 02/2020 1* CASO AUTOCTONO	56	17	19
SEM 8-9 17/02 - 01/03/2020	89	44	49,5
SEM 10 02/03 - 08/03/2020	125	53	42,4
SEM 11 09/03 - 15/03/2020	200	96	48
SEM12 16/03 - 22/03/2020	277	151	54,5

SEM13	23/03 - 29/03/2020	185	96	52
SEM 14	30/03 - 05/04/2020	127	82	65
SEM 15	06/04 - 12/04/2020	102	80	78,4
SEM 16	13/04 - 19/04/2020	294	196	66,7
SEM 17	20/04 - 26/04/2020	155	83	53,5
SEM18	27/04 - 03/05/2020	104	42	40,4
SEM 19	04/05 - 10/05/2020	125	56	44,8
SEM 20	11/05 - 17/05/2020	89	28	31,5
14/05 VIREMIA SOSTENIDA POR 60 DIAS				
SEM 21	18/05 - 24/05/2020	79	17	21,5
SEM 22	25/05 - 31/05/2020	41	12	29,3
SEM 23	01/06 - 07/06/2020	35	8	22,8
TOTALES		2092	1068	51,05%

Período Epidémico de Control y Mitigación (Plan de Contingencia)

MODELO PARA DENGUE

Destinado a: Fortalecer las estrategias y acciones de respuesta en el sector de salud mediante un diagnóstico precoz y tratamiento oportuno del paciente, tanto a nivel individual como comunitario. Este enfoque tiene como objetivo aliviar el impacto de la epidemia, reducir la morbilidad y minimizar el riesgo de mortalidad. El plan de contingencia para el dengue y otros arbovirus busca prevenir y disminuir las consecuencias de una epidemia en términos de morbilidad y eventual mortalidad asociada a las formas graves de dengue, así como su repercusión social y económica. Además, tiene como finalidad optimizar la capacidad de respuesta de los servicios de salud en el ámbito provincial y regional. Para lograrlo, se llevará a cabo una adaptación de las recomendaciones nacionales e internacionales, integrando las estrategias y acciones necesarias para responder y controlar la posible importación de casos, así como la aparición de brotes en la provincia de Buenos Aires (PBA).

En el marco de las estrategias para el diagnóstico precoz, tratamiento oportuno y control de brotes de dengue en la provincia de Buenos Aires (PBA), resulta esencial adoptar un modelo estandarizado de clasificación de casos. El Modelo para Dengue propuesto por el Ministerio de Salud de la Provincia de Bs.As. Proporciona criterios claros para diferenciar entre casos sospechosos, caso índice, caso autóctono, caso importado, casos probables y confirmados, lo que es fundamental para:

1. Optimizar la respuesta sanitaria: Permite priorizar recursos en pacientes con mayor riesgo (ej: casos graves que requieren hospitalización) Facilita la vigilancia epidemiológica integrada en el plan de contingencia, alineándose con los ejes de acción del Laboratorio de Referencia para Dengue y otros Arbovirus (control vectorial, análisis clínicos, comunicación social).
2. Fortalecer el diagnóstico precoz: El modelo especifica síntomas y parámetros de laboratorio clave como PCR, detección del antígeno NS1, de anticuerpos IgM/IgG, apoyando la detección temprana mencionada en los objetivos. Reduce errores en la notificación de casos, evitando subestimaciones en brotes.
3. Alineación con las recomendaciones nacionales/internacionales: Al adoptar definiciones universales, se garantiza comparabilidad con datos de otras regiones y se facilita la adaptación de guías terapéuticas.



Figura 17: La estrategia implementada por el Laboratorio de Referencia para Dengue y otros Arbovirus integra ejes fundamentales que incluyen: el control vectorial mediante entomología, los análisis clínicos de laboratorio, la atención médica adecuada en consulta, la comunicación social sobre la enfermedad y la vigilancia epidemiológica. Estos componentes son esenciales para adoptar medidas efectivas que controlen la aparición de casos sospechosos y prevengan la expansión de potenciales brotes de dengue. Fuente: Área de administración del Hospital Evita Pueblo de Berazategui.

Definición de caso sospechoso: Persona de cualquier edad y sexo que presenta fiebre, de menos de siete (7) días de duración, acompañada de mialgias o cefalea, sin afección de las vías aéreas superiores y sin etiología definida; y que el personal de salud sospecha puede ser debido a Dengue, sea por nexo epidemiológico (residir o haber visitado en los últimos 15 días un área en la que hay o hubo circulación de dengue), por clínica (dos o más de los siguientes síntomas: anorexia y náuseas, erupciones cutáneas, cefalea y/o dolor retro ocular, malestar general, mioartralgias, leucopenia, plaquetopenia, petequias o prueba del torniquete positiva, diarrea o vómitos) o por ambas).

Definición de caso índice: El caso índice se refiere al primer caso de dengue confirmado mediante diagnóstico de laboratorio, ya sea por técnica de PCR (reacción en cadena de la polimerasa) o serología ELISA. Este caso se identifica en una zona o área geográfica específica. La identificación del caso índice puede marcar el inicio de un brote o una epidemia, lo que implica la necesidad de llevar a cabo una investigación inmediata y eficaz por parte de las autoridades de salud pública para controlar la propagación del virus. La rápida respuesta ante la detección de este caso es crucial para limitar el impacto de la enfermedad en la comunidad afectada. Ya que el caso índice puede ser autóctono o importado. En nuestra región en específica hasta la fecha los casos índices siempre fueron importados

Definición de caso autóctono: Un caso autóctono de dengue se define como un caso confirmado por laboratorio en el cual la infección se adquiere en un área geográfica específica, sin que la persona haya viajado a regiones donde el dengue es endémico en las semanas anteriores al inicio de los síntomas, ni haya tenido contacto con personas infectadas. Esto implica que la infección se contrae en el lugar de residencia del individuo. La identificación de casos autóctonos es un indicativo de que el virus está circulando en la comunidad local, lo que puede dar lugar a un brote o epidemia en esa población.

Definición de caso importado: Un caso importado de dengue se refiere a aquel que se adquiere en un área geográfica diferente a la de residencia de la persona, tras haber viajado a un país donde el dengue es endémico o donde hay circulación activa del virus, en las semanas previas al inicio de los síntomas. La identificación de casos importados requiere un control riguroso de medidas preventivas para evitar la transmisión del virus en la comunidad local, lo que incluye la vigilancia y el seguimiento de los contactos del paciente y control del vector. Estas acciones son cruciales para prevenir la propagación del dengue en áreas no afectadas.

Encuadre de los dos escenarios posibles y reiterados que ocurren a medida que se acercan las condiciones climáticas que propician el inicio de la transmisión. Fase Prebrote y Brote

Fase Prebrote: El Ministerio de Salud de la Nación lleva a cabo acciones conforme a los lineamientos establecidos por el Plan Nacional de Prevención y Control de Dengue, Fiebre Amarilla y otros Arbovirus. Esta iniciativa ha sido impulsada de manera consensuada con los ministros de Salud de todo el país y establece los principales lineamientos para la respuesta a estos brotes. Durante la etapa de prebrote, todos los servicios sanitarios del país efectúan vigilancia activa de aquellas personas que acuden a la consulta médica manifestando lo que se denomina "Síndrome Febril Agudo Inespecífico". Este síndrome se caracteriza por fiebre persistente superior a 38° C, sin signos de infección o enfermedad respiratoria. En estos casos, el sistema de salud procede a realizar análisis de laboratorio para confirmar la enfermedad. Además, se establece que, de manera simultánea a los estudios de laboratorio y sin esperar los resultados confirmatorios, se implementen actividades de control de vectores, conocidas como "Bloqueo de Casos Sospechosos". Estas acciones son fundamentales para prevenir una posible expansión del virus en la comunidad.

Fase de brote: Durante la etapa de brote o epidemia, que se caracteriza por la confirmación de la circulación viral en el país, los lineamientos establecidos por el Plan Nacional de Prevención y Control de Dengue enfatizan la necesidad de intensificar la detección precoz de personas que presenten síntomas compatibles con esta patología. En esta fase, se realizan acciones de bloqueo de casos sospechosos y se destaca que el diagnóstico de las personas infectadas se lleva a cabo a través de un examen clínico, el cual se confirma por nexo epidemiológico. En consecuencia, los estudios de laboratorio se limitan a un número reducido de personas, con el objetivo de monitorear la duración del brote tanto en el tiempo como en el espacio, así como para identificar la generación de nuevos focos de infección. Además, se lleva a cabo la vigilancia de la posible introducción de nuevos serotipos virales o de otros arbovirus coinfectantes en la zona. Estas medidas son esenciales para contener la propagación del dengue y proteger la salud de la población.

Brote: Se define un brote de dengue como la ocurrencia de dos o más casos relacionados entre sí, de los cuales al menos uno debe estar confirmado por laboratorio. Esta definición implica una conexión epidemiológica entre los casos, lo que indica que el virus está circulando en la comunidad y que se requiere una respuesta activa para controlar su propagación. El reconocimiento de un brote es fundamental para implementar medidas de prevención y control, así como para llevar a cabo investigaciones epidemiológicas que permitan comprender la dinámica de la transmisión del dengue en la población afectada.

Clasificación de los casos en brote: Durante el período de brote y con el propósito de la comunicación de datos, se denominarán como casos de dengue a todos los casos detectados en las áreas afectadas por el brote, siempre que presenten clínica compatible y un nexo epidemiológico establecido. Además, se incorporará la información relativa a los estudios positivos por laboratorio. A diferencia de la fase de prebrote, en esta etapa no se utilizarán la categoría de "probable", dado que se considera que el contexto epidemiológico ya indica una transmisión activa del virus en la comunidad. Clasifica los casos con confirmación por laboratorio o bien por nexo epidemiológico lo que facilita la gestión de la información y la comunicación efectiva sobre la situación del dengue durante un brote.

1.2 Laboratorio de referencia

Un Laboratorio de Referencia para Dengue es un centro especializado que dispone de la infraestructura, el equipamiento y el personal capacitado necesarios para llevar a cabo pruebas diagnósticas serológicas de dengue y otros arbovirus. Este tipo de laboratorio cumple con estrictos estándares de calidad y seguridad, lo que garantiza la confiabilidad de los resultados en cada una de sus actividades. Los objetivos de un Laboratorio de Referencia para Dengue incluyen:

- **Detección Oportuna y Precisa:** Identificar casos de dengue de manera rápida y exacta.
- **Identificación de Brotes y Epidemias:** Reconocer la aparición de brotes o epidemias en áreas específicas.
- **Monitoreo de Tendencias:** Evaluar la evolución de la enfermedad en términos de tiempo y espacio.
- **Evaluación de Intervenciones:** Valorar la efectividad de las medidas de control implementadas.
- **Provisión de Información para la Toma de Decisiones:** Generar datos necesarios que sirvan para la formulación de estrategias en salud pública.

Este laboratorio recopila datos sobre casos sospechosos y confirmados de dengue, analiza la información para identificar patrones y tendencias, y notifica los casos confirmados a las autoridades de la Secretaría de Salud de cada municipio. Esto establece una red de comunicación que permite el intercambio de información y la generación de alertas tempranas, facilitando la toma de acciones de control y bloqueo. De esta manera, se busca controlar la magnitud del brote en términos de su duración y el área geográfica afectada.

Elegí realizar mi trabajo de tesina en un Laboratorio de Referencia para Dengue debido a la importancia de las tareas que se desarrollan en este tipo de centro en la lucha contra la enfermedad. La oportunidad de participar en la detección y análisis de casos, así como en la evaluación de la efectividad de intervenciones de salud pública, me permitirá contribuir

de manera significativa a la salud comunitaria. Además, trabajar en un entorno diseñado para cumplir con altos estándares de calidad y seguridad me brindará una formación sólida en técnicas diagnósticas y gestión de información epidemiológica, lo cual es fundamental para mi desarrollo profesional en el campo de la salud. Además, se diferencia de los demás laboratorios, porque nuclea la región a la que pertenece.

El objetivo principal de un Laboratorio de Referencia para Dengue es apoyar la vigilancia epidemiológica y el diagnóstico de la enfermedad, en este caso, el dengue, así como de otras arbovirosis como Chikunguña, Zika, Encefalitis Equina del Oeste, y Fiebre Amarilla. Además, este laboratorio colabora estrechamente con las autoridades de salud provinciales y nacionales, facilitando el intercambio de información y apoyando la toma de decisiones en salud pública. Al proporcionar diagnósticos precisos y oportunos, el laboratorio no solo contribuye a la detección de casos, sino que también ayuda en la identificación de brotes y patrones de transmisión de estas enfermedades. Este enfoque integral es fundamental para implementar estrategias de control efectivas y proteger la salud de la población.

Hay 2 tipos de vigilancia que se establecen dependiendo las circunstancias epidemiológicas según Mandell (año 2012) (17).

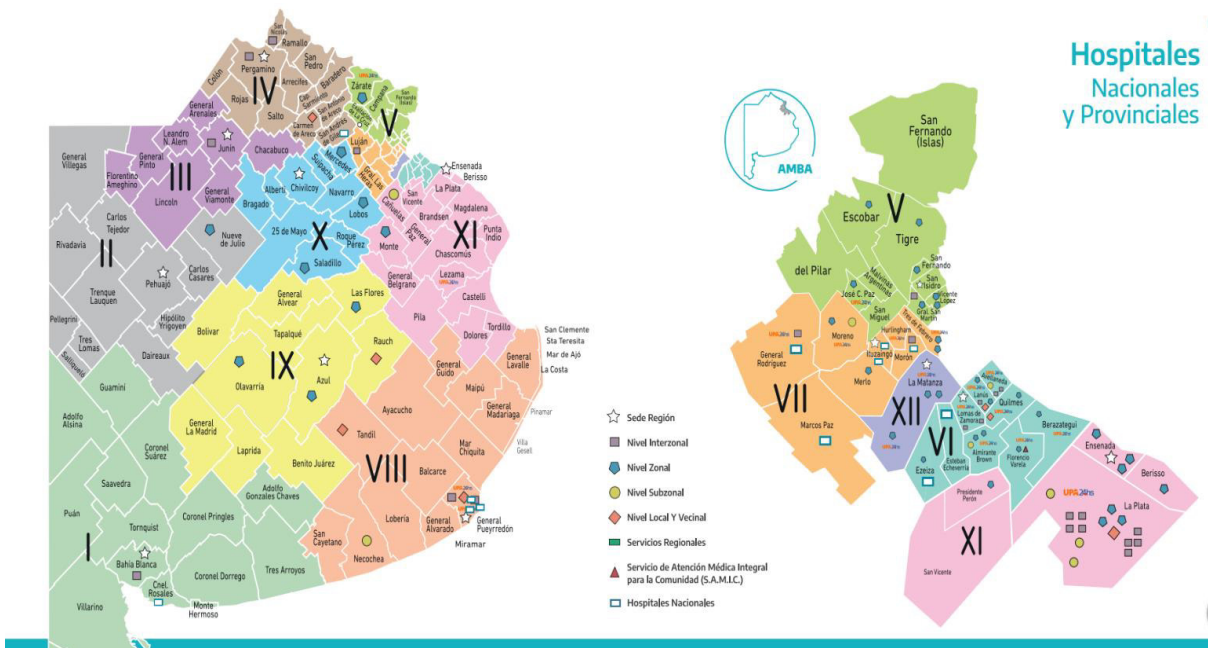
- **Vigilancia activa:** Es un proceso sistemático y continuo que se implementa ante la alerta de un posible caso sospechoso. Este proceso implica la búsqueda y detección de casos sintomáticos de la enfermedad en torno al caso identificado, lo que incluye la intervención en el foco (es decir, el hogar del paciente y sus vecinos inmediatos) y en el perifoco, que abarca un área de 5 a 10 manzanas a la redonda. El objetivo fundamental de la vigilancia activa es identificar y responder de manera rápida y efectiva a posibles brotes o epidemias. Esto permite a las autoridades de salud pública implementar las medidas de control necesarias para contener la propagación del virus y proteger la salud de la comunidad. Este enfoque proactivo es crucial para mantener la vigilancia epidemiológica y gestionar adecuadamente la respuesta en situaciones de riesgo.
- **Vigilancia pasiva:** Es un enfoque de vigilancia epidemiológica en el cual los casos de enfermedad dengue son reportados de manera espontánea por los proveedores de salud, hospitales, laboratorios u otros organismos de salud. Dado que se trata de un reporte voluntario y no implica una búsqueda activa de casos sospechosos, este tipo de vigilancia depende de la notificación de casos por parte de los centros de salud. Como resultado, pueden presentarse retrasos en la notificación, lo que conlleva un riesgo significativo de diseminación de la infección. La vigilancia pasiva se vuelve especialmente importante durante los meses de inicio de la temporada o en los períodos interbrote, cuando la circulación del virus es nula (por ejemplo, debido a la falta del vector en épocas invernales). En este contexto, el reporte de un caso sospechoso puede alertar sobre la posible introducción de un

caso importado (proveniente de un viajero), así como la potencial continuidad del vector debido a cambios climáticos que favorezcan su propagación. Por lo tanto, aunque la vigilancia pasiva no puede ser tan efectiva como la vigilancia activa, sigue siendo un componente crucial en el monitoreo y control del dengue y otros arbovirus.

Por eso es importante resaltar el trabajo que se realiza en este laboratorio:

- Realiza pruebas diagnósticas para confirmar o descartar la enfermedad del dengue
- Apoya la vigilancia epidemiológica mediante la detección de casos y la identificación de brotes
- Asesoran y prestan apoyo al diagnóstico y formación
- Ofrecen un punto de referencia para los ensayos y ponen a punto técnicas de diagnósticos nuevas.
- Ofrecen asesoramiento técnico a las autoridades médicas de salud y laboratorios sobre la prevención y control del dengue.

La Región Sanitaria VI es una estructura técnico-administrativa dependiente del Ministerio de Salud, ubicada en la zona sur de la provincia de Buenos Aires. Esta región cuenta con un sistema de salud tanto público como privado, que incluye hospitales, centros de salud y unidades de pronta atención, los cuales brindan atención médica a la población. El propósito fundamental de la Región Sanitaria VI es coordinar y articular los establecimientos asistenciales, optimizando el uso de todos sus recursos humanos y tecnológicos dentro de una Red de Asistencia. Esta red busca vincular de manera eficiente la oferta de recursos con el fin de garantizar el acceso, la calidad, la pertinencia y la oportunidad de la atención sanitaria para la población. La Región Sanitaria VI es una de las más densamente pobladas y comprende nueve municipios del conurbano bonaerense: Ezeiza, Esteban Echeverría, Lomas de Zamora, Lanús, Avellaneda, Quilmes, Almirante Brown, Florencio Varela y Berazategui. En 2018, en respuesta al aumento exponencial de casos de diversas patologías, se amplió la red con nuevos laboratorios de referencia para brindar asistencia a estos municipios. Así, se distribuyeron los municipios entre tres laboratorios de referencia: Avellaneda, Lomas de Zamora y Berazategui. Este último laboratorio se encarga de recibir y procesar muestras de cuatro de los nueve municipios mencionados: Quilmes, Almirante Brown, Florencio Varela y Berazategui. La sede administrativa y de gestión de la Región Sanitaria VI se encuentra en Lomas de Zamora, actuando como el centro neurálgico para la coordinación de la atención sanitaria en toda la región.



Hospitales Nacionales y Provinciales

Figura 18: Mapa de las distintas Regiones Sanitarias a lo largo de toda la provincia de Buenos Aires.

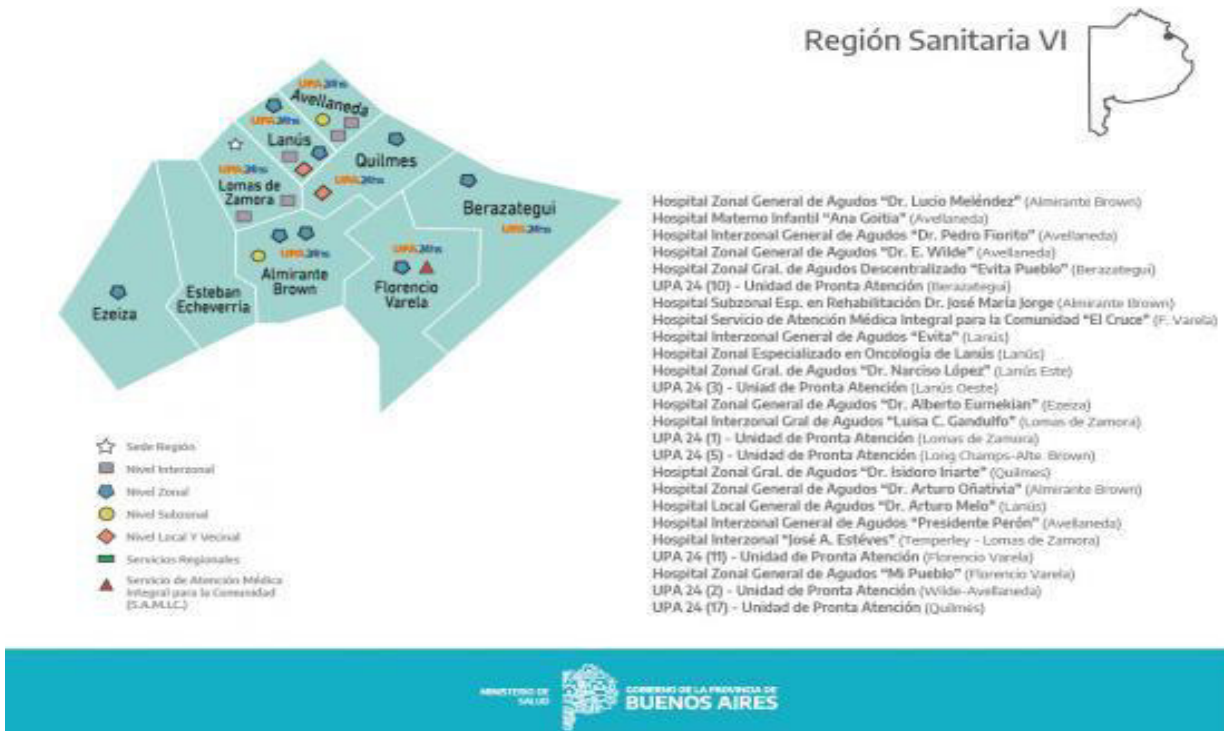


Figura 19: Mapa de la Red de Asistencia interconectada de los municipios que conforman la Región Sanitaria VI.

Alerta temprana en el Sistema Integrado de Información Sanitaria Argentina. El SIISA como soporte para la vigilancia y toma de decisiones en la enfermedad del dengue

- Prevalencia por edad/sexo y Distribución espacial: El SIISA proporciona datos desagregados por edad, sexo y ubicación geográfica, facilitando el análisis de patrones demográficos y zonas de mayor incidencia.
- Evaluación de técnicas diagnósticas: El sistema registra resultados de serología (IgM/IgG), detección del antígeno NS1 y PCR, permitiendo comparar su concordancia y eficacia.
- Datos de brotes, variantes serológicas, comparación estadística: Centraliza información en tiempo real sobre casos positivos, hospitalizaciones, serotipos y mortalidad, esencial para los análisis temporales y de riesgo.
- Diseminación de conocimiento: El SIISA genera alertas tempranas que pueden usarse para campañas de prevención focalizadas (ej: zonas con mayor densidad de casos).

Vinculación del Modelo para Dengue con los objetivos

- Clasificación de casos: Define criterios uniformes para casos sospechosos, confirmados y graves, evitando sesgos en la recolección de datos de prevalencia y distribución.
- Factores de riesgo de dengue grave: Incluye variables clínicas (ej: comorbilidades, signos de alarma) para identificar poblaciones vulnerables.
- Riesgo en primoinfecciones/reinfecciones: Si el modelo distingue entre infecciones primarias/secundarias, puede correlacionarse con datos del SIISA para calcular riesgos.

Esta herramienta contribuye directamente al diagnóstico precoz, la vigilancia epidemiológica y la optimización de la respuesta sanitaria frente al dengue. Por lo tanto, en el marco de los objetivos de fortalecer las estrategias sanitarias en la provincia de Buenos Aires (PBA), el Sistema Integrado de Información Sanitaria Argentina (SIISA) se posiciona como una plataforma fundamental para:

1. Diagnóstico precoz y vigilancia epidemiológica: El SIISA centraliza datos clínicos y laboratoriales en tiempo real, permitiendo la identificación temprana de casos sospechosos de dengue (alineado con el modelo para dengue). Ejemplo: La notificación inmediata de casos a través del SIISA en el hospital Evita Pueblo de Berazategui, permitió activar protocolos de atención en 48 horas durante el brote de 2024 en los municipios de Quilmes, Ate Brown y Berazategui.
2. Optimización de recursos: Al integrar información de laboratorios, centros de salud y datos vectoriales, el sistema facilita la asignación estratégica de insumos (pruebas rápidas,

insecticidas) y personal en zonas de mayor incidencia. Esto directamente apoya el objetivo de "reducir la morbilidad y mortalidad" mediante una respuesta coordinada.

3. Articulación con el plan de contingencia provincial: El SIISA permite generar alertas automatizadas cuando se superan umbrales epidemiológicos, activando medidas de control vectorial y comunicación social (ejes mencionados en la estrategia del Laboratorio de Referencia). Ejemplo: "En PBA, el módulo de arbovirus del SIISA ha sido adaptado para incluir variables socioambientales (criaderos de mosquitos), reforzando el componente de prevención".

Creación del Laboratorio de Referencia regional y experiencia adquirida para Dengue

Se presenta a continuación el Informe elaborado por la Dra. Liliana Costa y la Bioquímica Adriana I. Miranda en su trayecto como profesional, el cual se me permitió incluir en el presente trabajo de tesina en cuanto a la información sobre la creación y trayectoria del laboratorio de referencia de Red para Dengue de la región sanitaria VI, ubicado en la localidad de Berazategui (31).

El Laboratorio de Referencia de Red para Dengue fue establecido en el año 1997 como parte de la Red de Dengue, y se amplió para incluir otros arbovirus a partir de 2008. Su objetivo fundamental es fortalecer las capacidades científicas y técnicas, así como establecer un protocolo de laboratorio estandarizado para el diagnóstico del dengue. Este laboratorio incluye un marco de acción para los países de la región, con el fin de introducir una agenda de investigación regional y un sistema de gestión de calidad en las redes de laboratorio, integrando las capacidades disponibles en la región para garantizar una respuesta oportuna ante los brotes de dengue y otras contingencias regionales. Ante la constante dinámica de la situación epidemiológica de las arbovirosis en las Américas, que incluye la persistencia del dengue, la introducción de Chikunguña en 2013, Zika en 2014-2015, y la amenaza de nuevos arbovirus como Mayaro, Oropuche, el virus del Nilo Occidental, Saint Louis, entre otros, la red de dengue se expande para abordar estos nuevos desafíos. Esto se ha evidenciado en 2016 con el fortalecimiento de la vigilancia de la fiebre amarilla, que ha mostrado un resurgimiento principalmente en diversos departamentos de Brasil y otros países limítrofes. El Laboratorio de Referencia para Arbovirosis de la Región Sanitaria VI está diseñado y altamente capacitado para enfrentar diversas contingencias, tanto en la recepción de muestras de los cuatro municipios que la componen como en la aplicación de métodos diagnósticos apropiados para cada etapa del proceso. Esta capacidad permite una respuesta rápida, tanto clínica como entomológica, a nivel local y nacional, a través del sistema SIISA. Esto asegura no solo la detección eficaz de arbovirosis, sino también la implementación de medidas de control y prevención adecuadas en la comunidad. A continuación, se describe el crecimiento del laboratorio:

- RED NACIONAL DE LABORATORIOS DE DENGUE
- RED NACIONAL DE VIGILANCIA EPIDEMIOLOGICA

Historia y Rol del Laboratorio de Referencia para Dengue y otros Arbovirus del Hospital Evita Pueblo, Berazategui

El Laboratorio de Referencia para Dengue y otros Arbovirus del Hospital Evita Pueblo de Berazategui ha sido un pilar fundamental en la vigilancia epidemiológica de la Región Sanitaria VI (RS VI) de la Provincia de Buenos Aires. Desde su creación en 1997, ha enfrentado brotes crecientes de dengue, zika y chikunguña, adaptándose a los desafíos que plantean estas enfermedades emergentes. A continuación, se presenta un recorrido por su desarrollo, logros y los retos actuales en el contexto de la arbovirosis en Argentina.

Antecedentes: La Reemergencia del Dengue en Argentina

A mediados del siglo XX, Argentina logró erradicar el *Aedes aegypti*, el mosquito vector del dengue. Sin embargo, en 1986, el insecto reapareció en el Noreste Argentino (NEA), y para 1991 ya estaba presente en Buenos Aires. En 2000, la situación era alarmante: el mosquito se había detectado en 581 municipios de 17 provincias, lo que obligó al sistema de salud a tomar medidas urgentes.

Respuestas del Sistema de Salud

- 1994: El Ministerio de Salud convocó a las provincias a designar referentes de dengue y elaborar programas de control.
- 1997: Se creó la Red de Laboratorios de Referencia para Dengue en la Provincia de Buenos Aires, con el Hospital Evita Pueblo como sede regional.
- 2000: La red ya incluía 15 laboratorios en 12 provincias.
- 2009: Se fortaleció la capacidad diagnóstica con:
 - Más laboratorios para detección de IgM (de 28 a 37).
 - Transferencia de técnicas de PCR a laboratorios provinciales (de 4 a 17).
 - Implementación de ELISA para antígeno NS1 en 35 centros.

Brotos Epidemiológicos y el Rol del Laboratorio

Desde los años 90, Argentina ha enfrentado brotes cada vez más severos:

- 1997-1998: Primeros casos autóctonos en Salta (DEN-2).
- 200: Brotes en Misiones y Formosa (DEN-1), con casos importados de Paraguay.
- 2004: Circulación de DEN-3 en el NOA-NEA (~4.500 casos).
- 2009: Primer gran brote nacional (DEN-1, ~25.000 casos).
- 2015-2016: El mayor brote registrado (+76.000 casos), con introducción de zika y chikunguña.
- 2019-2020: Nuevo brote, solapado con la pandemia de COVID-19, lo que dificultó el diagnóstico.
- 2023-2024: Brote histórico, con colapso del sistema de salud y falta de reactivos, llevando a confirmar casos solo por nexo epidemiológico (sin pruebas de laboratorio en muchos casos).

Acciones del Laboratorio del Hospital Evita Pueblo

Ante estos brotes, el laboratorio ha desempeñado un papel clave:

- Diagnóstico rápido: Implementación de técnicas como ELISA IgM/IgG, NS1 y RT-PCR.
- Vigilancia activa: Derivación de muestras al INEVH-ANLIS (Instituto Nacional de Enfermedades Virales Humanas).
- Capacitación continua: Formación de profesionales en técnicas avanzadas y participación en redes nacionales e internacionales.

Desafíos Actuales y Futuros

A pesar de los avances, el laboratorio enfrenta obstáculos críticos:

1. Falta de recursos: Escasez de reactivos y equipamiento, especialmente durante brotes masivos.
2. Sobrecarga del sistema: En 2024, el colapso sanitario obligó a priorizar diagnósticos solo para casos graves.
3. Riesgo de subdiagnóstico: La confirmación por nexo epidemiológico puede llevar a sobrediagnóstico de dengue y subdetección de otros arbovirus (como zika o chikunguña).

Propuestas para Fortalecer la Vigilancia:

- Mayor inversión en equipos y reactivos.
- Descentralización de técnicas de PCR para diagnóstico temprano.
- Integración de vigilancia para zika y chikunguña, dado su potencial de circulación.

El Laboratorio de Referencia del Hospital Evita Pueblo ha sido fundamental en la lucha contra el dengue y otros arbovirus en la Región Sanitaria VI. Sin embargo, los brotes recientes demuestran la necesidad de reforzar la red de laboratorios, garantizar insumos y mejorar estrategias de prevención. En un contexto de cambio climático y globalización, donde estas enfermedades seguirán siendo un desafío, contar con un sistema de diagnóstico robusto y accesible es más importante que nunca.

1.3 Técnicas de diagnóstico utilizadas en el laboratorio

El diagnóstico preciso de dengue, pilar fundamental para la vigilancia epidemiológica y la atención clínica oportuna, se sustenta en el protocolo estandarizado implementado por el laboratorio de referencia. Este sistema integra técnicas serológicas, moleculares y de detección antigénica, destacándose el ensayo inmunoenzimático (ELISA como método clave durante el brote de 2024. Con una sensibilidad del 95% para NS1 (días 1-5 post-síntomas) y $\geq 90\%$ para IgM, este abordaje permitió no solo la identificación temprana de los cuatro serotipos, incluyendo casos presintomáticos, sino también diferenciar infecciones primarias (IgM+) de secundarias (IgG+), correlacionarlas con formas graves y detectar reinfecciones. Validado por la OMS y complementado con PCR en casos selectos, este algoritmo optimizó la caracterización del brote en tiempo real, generando datos críticos para intervenciones sanitarias precisas y alineándose con los objetivos de esta investigación en análisis de prevalencia y dinámica epidemiológica. Los métodos se detallan en la Tabla 2 y en la Figura 20.

Tabla 2: Se describen las técnicas diagnósticas implementadas en el laboratorio de referencia para dengue y otros arbovirus, con especial énfasis en el ensayo inmunoenzimático (ELISA), método que demostró su eficacia como principal herramienta diagnóstica durante el brote epidémico de 2024.

Técnica	Descripción
ELISA	Prueba inmunoenzimática que detecta la presencia de anticuerpos específicos como IgM e IgG contra el virus del dengue y de antígenos no estructurales (NS1).
PCR	Reacción en cadena de la polimerasa que amplifica el ADN viral del dengue para confirmar la infección.
Prueba de Neutralización	Método que evalúa la capacidad de los anticuerpos presentes en el suero del paciente para inhibir/neutralizar la infección por el virus del dengue en cultivos celulares.

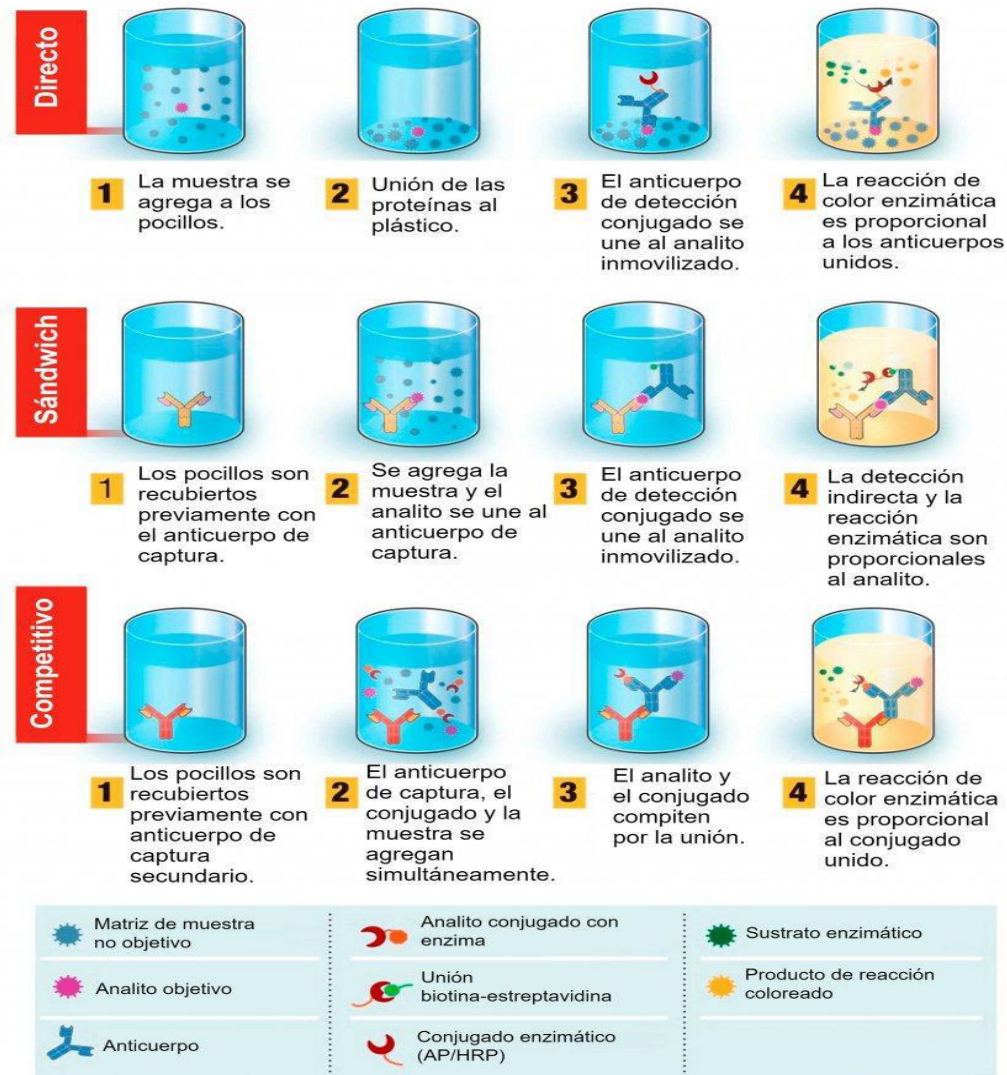


Figura 20: Descripción general de la prueba de diagnóstico basada en el ensayo por inmunoadsorción ligado a enzimas (ELISA). ELISA se puede presentar en diferentes formatos en función de las diferencias en la inmovilización de los antígenos y el marcado de los anticuerpos. En el ELISA directo, los antígenos del virus, unidos a una fase sólida plástica se detectan mediante la adición de un anticuerpo conjugado. En el ELISA sándwich, el anticuerpo de captura se une a la fase sólida plástica. Los antígenos de la muestra se unirán al anticuerpo de captura y luego serán detectados por un segundo anticuerpo marcado con enzima. En el ELISA competitivo, el antígeno del virus de la muestra se preincuba con el anticuerpo primario y luego se agrega a un pocillo cubierto con un anticuerpo secundario junto con un antígeno conjugado con enzima que compite con el antígeno de la muestra para unirse al anticuerpo primario. Cuanto más antígeno viral haya en la muestra, menos antígeno conjugado se unirá y menor será la señal. Fuente: Adaptado de Ghaffari et al. 2020.

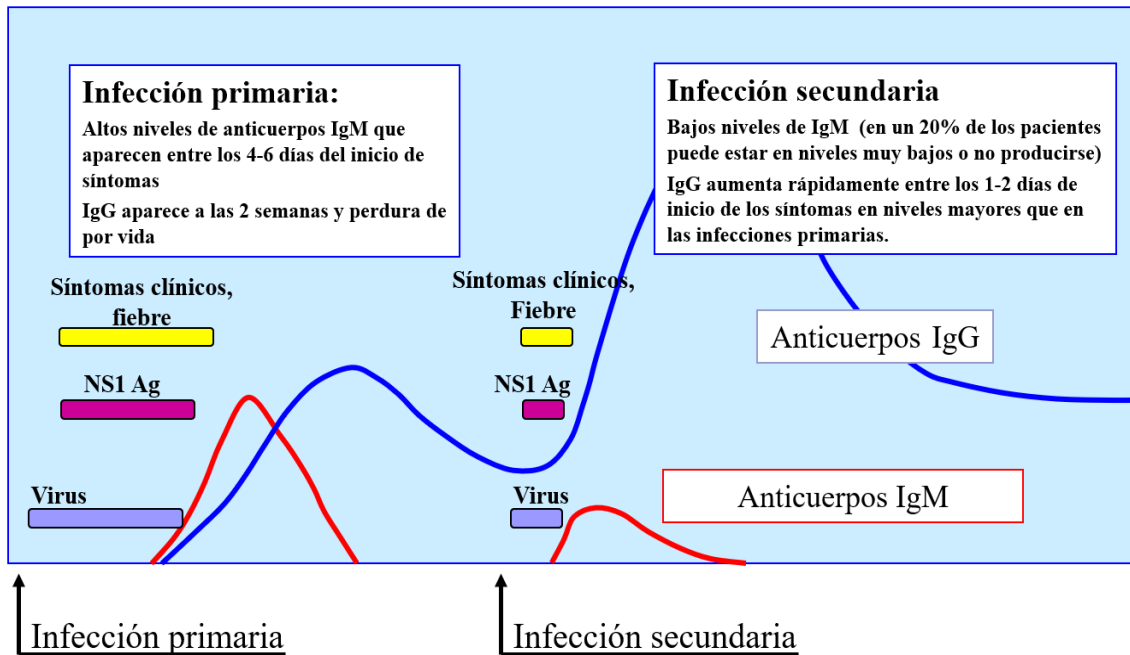


Figura 21: El gráfico presenta la evolución temporal comparativa de los marcadores inmunológicos en infecciones por dengue, diferenciando entre casos primarios y secundarios. Se observan las curvas características de: (1) viremia detectable, (2) presencia del antígeno NS1, (3) respuesta de IgM e IgG, y (4) su correlación con la manifestación clínica de síntomas como la fiebre.

-DETECCIÓN DE ANTÍGENO NS1 EN LAS INFECCIONES POR DENGUE

Detección de Antígeno: El antígeno NS1 es una de las siete proteínas no estructurales del dengue, y se considera que está implicado en la replicación viral. En su forma inmadura, el NS1 existe como un monómero, pero rápidamente se procesa en el retículo endoplásmico para formar un dímero estable. Una pequeña cantidad de NS1 permanece asociada a otras organelas intracelulares, donde se cree que desempeña un papel en la replicación viral. Otra parte de este antígeno se encuentra asociada a la membrana plasmática o se secreta en forma de hexámero soluble. La detección del antígeno NS1 del virus DENV en el suero del paciente durante la fase aguda de la enfermedad puede realizarse mediante inmunoensayos tipo ELISA, y también están disponibles pruebas inmunocromatográficas en el mercado. La proteína viral NS1 es un objetivo de diagnóstico ideal, ya que es secretada por las células infectadas, se encuentra en altos niveles en la circulación sanguínea de las personas infectadas y puede detectarse desde el inicio de los síntomas hasta aproximadamente 4 a 5 días después de su aparición. Este enfoque de detección es fundamental para un diagnóstico temprano y efectivo del dengue, permitiendo una intervención rápida y adecuada en la atención médica del paciente.

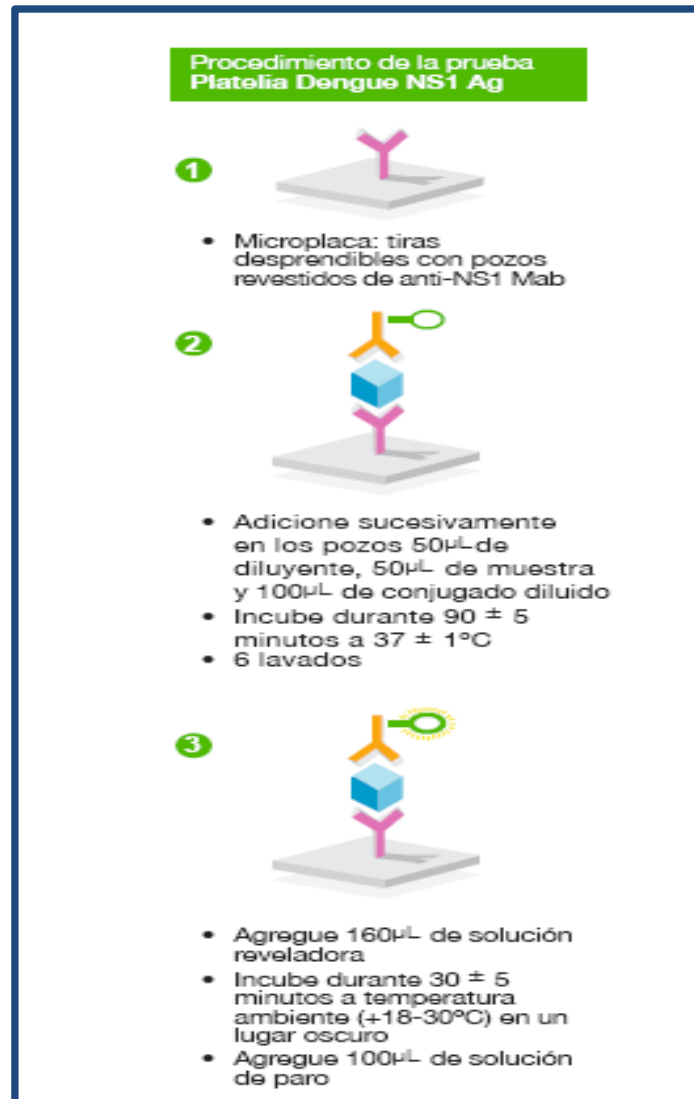


Figura 22: Test de ELISA, no determina serotipo, se utilizaría como screening en muestras de 0-4 días de evolución, tiempo de procesamiento: aprox. 3 hs

- DETECCIÓN DE INMUNOGLOBULINAS EN LA INFECCIÓN POR DENGUE

La detección de inmunoglobulinas específicas constituye un pilar fundamental en el diagnóstico serológico del dengue. La siguiente tabla presenta la interpretación clínica de los distintos patrones de reactividad de IgM e IgG, que permiten diferenciar entre infección primaria, secundaria y estados de convalecencia. Estos marcadores inmunológicos, con sus respectivos valores predictivos, proporcionan información crítica para la clasificación de casos y el manejo clínico-epidemiológico de la enfermedad (Tabla 3).

Tabla 3: Describe la interpretación en la detección de las distintas inmunoglobulinas para la infección por dengue.

IgM

- Infección Reciente
- Suero 5-6 días,
- Duración hasta 3 meses

IgG

- **Infección Pasada**
- **Tipo infección**
- **Confirmación Caso**

Los métodos serológicos brindan un diagnóstico rápido y, pese a presentar reacción cruzada con otros flavivirus, es un método útil como screening.

El punto de corte para cada test ELISA puede ser diferente y viene preestablecido por el fabricante en base a la sensibilidad y especificidad deseadas. Para los ELISAs directos, indirectos o sándwich, cualquier número superior al punto de corte se considera positivo. Para un ELISA competitivo, cualquier número superior al punto de corte se considera negativo. En algunos test se establece una zona gris para clasificar las muestras como “sospechosas” ya que el test tiende a tener algunas reacciones “de fondo” (reacciones cruzadas) que dificultan tener un punto de corte claro.

Los kits utilizados en el laboratorio para uso diagnóstico de Dengue son:

- **Platelia Dengue NS1 Ag. Detección cualitativa o semicuantitativa**
- InBios DENV Detect IgM ELISA de captura. Detección cualitativa o semicuantitativa
- InBios DENV Detect NS1 ELISA detección temprana del Ag
- NovaLisa Dengue virus IgM- μ -Captura. ELISA. Detección cualitativa o semicuantitativa
- Dengue Virus IgM. ELISA para determinación cualitativa o semicuantitativa
- **RecombiLisa ELISA Dengue IgM. Detección cualitativa o semicuantitativa**
- JusChek. Test rápido de Dengue en Casete. Solo para screening en situación de brote.

-Los kits que se utilizaron durante el brote del periodo 2023-2024 para la Región Sanitaria VI son:

Técnica de detección del Antígeno NS1. Platelia (BioRad): El método ELISA de Platelia (BioRad) se basa en un ensayo inmunoenzimático de una etapa tipo sándwich, diseñado para la detección del antígeno NS1 del virus del dengue en suero o plasma humano. Este procedimiento utiliza anticuerpos monoclonales de ratón (AcM) tanto para la captura como para la revelación del antígeno. El protocolo se lleva a cabo de la siguiente manera:

1) Incubación Inicial: Las muestras de los pacientes y los controles patrones se incuban simultáneamente con el conjugado (anticuerpo marcado con enzima) durante 90 minutos a 37°C en las copas de la microplaca que ha sido sensibilizada con los anticuerpos monoclonales.

2) Formación del Complejo Inmunológico: En presencia del antígeno NS1 en la muestra, se forma un complejo inmune que consiste en el anticuerpo monoclonal que captura el NS1 y el anticuerpo monoclonal marcado con peroxidasa (AcM-NS1-AcM/peroxidasa).

3) Lavado: Al finalizar la incubación, se realizan lavados para eliminar los componentes no unidos, asegurando que solo queden los complejos específicos.

4) Revelación del Complejo: La presencia del complejo inmune se revela añadiendo una solución reveladora que contiene un sustrato para la enzima peroxidasa, en este caso, TMB (tetrametilbencidina). Esta reacción produce un cambio de color, que es un indicativo de la cantidad de antígeno presente.

5) Detención de la Reacción: Después de 30 minutos, la reacción se detiene mediante la adición de una solución de ácido sulfúrico 1N, conocida como "solución stop".

6) Medición de la Absorbancia: La absorbancia se mide a una longitud de onda de 450/620 nm. La cantidad de antígeno NS1 en la muestra es directamente proporcional a la absorbancia medida; es decir, a mayor cantidad de antígeno NS1 presente, mayor será la absorbancia registrada. Este método proporciona una herramienta eficaz para el diagnóstico temprano del dengue, permitiendo la identificación de pacientes infectados durante la fase aguda de la enfermedad a través de la detección del antígeno NS1 en sus muestras. A continuación, en la figura 23 se describen los reactivos contenidos en el kit NS1. Platelia (BioRad).

Etiquetado	Naturaleza de los reactivos	Presentación	
R1	Microplate	Microplaca (lista para su uso): 12 barritas de 8 cúpulas sensibilizadas por AcM anti-NS1, en bolsas herméticas al vacío	1
R2	Concentrated Washing Solution (20x)	Solución de lavado (20x): TRIS-NaCl (pH 7,4), Conservante: 0,04% ProClin™ 300	1 x 70 ml
R3	Negative Control	Control negativo : Suero humano negativo para el antígeno Dengue NS1 Conservante : 0,15% ProClin™ 300	1 x 1,0 ml
R4	Calibrator	Calibrador : Tampón TRIS-NaCl buffer (pH 8,0), antígeno Dengue NS1, suero albúmina bovina, glicerol E102, E122 Conservante : 0,15% ProClin™ 300	1 x 1,5 ml
R5	Positive Control	Control Positivo : Tampón TRIS-NaCl buffer (pH 8,0), antígeno Dengue NS1, suero albúmina bovina, glicerol E102, E122 Conservante : 0,15% ProClin™ 300	1 x 1,0 ml
R6	Conjugate (50x)	Conjugado (50x): AcM anti-NS1 combinado con peroxidasa Conservante : 0,15% ProClin™ 300	1 x 0,5 ml
R7	Diluent	Diluyente (listo para su uso): Tampón fosfato, Tween® 20, suero de feto de ternera Conservante : 0,15% ProClin™ 300	1 x 22 ml
R9	Chromogen TMB	Cromógeno (listo para usar): 3,3',5,5' tetrametilbencidina (< 0,1%), H ₂ O ₂ (<1%)	1 x 28 ml
R10	Stopping Solution	Solución de parada (lista para su uso): Ácido sulfúrico 1N	1 x 28 ml

Figura 23: El kit Platelia incluye los reactivos necesarios para la detección del antígeno NS1 mediante ensayo inmunoenzimático (ELISA), los cuales consisten en: anticuerpos monoclonales específicos, controles positivos y negativos, solución tampón, conjugado enzimático y sustrato cromogénico, estandarizados para garantizar sensibilidad y especificidad en el diagnóstico.

Técnica de detección de Anticuerpo IgM Anti-virus dengue: RecombiLisa: El ensayo RecombiLisa es un método de inmunoadsorción enzimática, basado en el principio de la metodología de captura, diseñado para la detección de anticuerpos IgM anti-virus dengue (serotipos DEN1, DEN2, DEN3 y DEN4) en suero o plasma humano. Este ensayo está compuesto por dos partes esenciales:

1) **Micropozos Sensibilizados:** Los micropozos de la microplaca están pre cubiertos con anticuerpo monoclonal de ratón anti-IgM humano. Esto permite la captura específica de los anticuerpos IgM presentes en las muestras.

2) **Líquido de Trabajo Conjugado:** Se utiliza un líquido de trabajo que contiene antígenos de dengue y conjugados de peroxidasa (HRP) anti-dengue. El procedimiento del ensayo se desarrolla de la siguiente manera: i) **Incubación Inicial:** Se añaden las muestras de suero o plasma humano a los micropozos sensibilizados. Si están presentes, los anticuerpos IgM contra el virus del dengue se unirán a los anticuerpos IgM anti-humano fijados en la superficie de los pocillos. Se realiza una etapa de lavado para eliminar material no unido. ii) **Incubación Secundaria:** Se añade la solución de trabajo conjugada que contiene HRP.

Los anticuerpos IgM anti-dengue que están adheridos en la superficie del micropocillos se unirán al conjugado de antígeno dengue, formando un complejo conjugado.

3) Lavado: Se realiza una etapa de lavado adicional para eliminar cualquier material no unido, asegurando que sólo los complejos específicos permanezcan en los micropozos.

4) Adición del sustrato: Se añade el sustrato TMB (tetrametilbencidina). La presencia del complejo conjugado se revela mediante un cambio de color que se produce como resultado de la reacción entre la enzima HRP y el sustrato, manifestándose como un color azul.

5) Detención de la reacción: La reacción se detiene con la adición de una solución stop, generalmente ácida.

6) Medición de la absorbancia: Finalmente, se mide la absorbancia a longitudes de onda de 450/620 nm. La intensidad del color azul es proporcional a la cantidad de anticuerpos IgM anti-dengue presentes en la muestra, lo que permite la evaluación del estado inmunológico del paciente frente a la infección por dengue. Este ensayo proporciona una herramienta eficaz para el diagnóstico serológico del dengue, permitiendo la detección de infecciones recientes y la evaluación de la respuesta inmune del paciente. En la figura 24 se describe los componentes del kit para la detección de anticuerpos IgM.

MATERIALES Y REACTIVOS			
Materiales y reactivos suministrados			
No.	Descripción	Cantidad	Catalogo
1	Tiras pre cubiertas anti dengue IgM	8 pozos x 12 tiras	E0310W
2	Ag de dengue liofilizado	3 frascos	E0310Ag
3	Conjugados HRP anti dengue (concentración 100X)	0.20 mL	E0310H
4	Diluyente de enzima	15 mL	E0310ED
5	Control positivo dengue IgM	0.2 mL	E0310P
6	Control negativo dengue IgM	0.2 mL	E0310N
7	Diluyente de muestra	2x30 mL	E0310SD
8	Tampón de lavado (concentración 30X)	25 mL	WE3001-25
9	Substrato A TMB	6 mL	TME2000A
10	Substrato B TMB	6 mL	TME2000B
11	Solución de parada	13 mL	SE1002
12	Hoja de trabajo	2	E0001ES
13	Inserto de producto	1	PI-E0310
Otros	3 x Selladores de microplacas y 1 x bolsa de plástico resellable		

Figura 24: El kit RecombiLisa contiene los reactivos necesarios para la detección de anticuerpos IgM mediante la técnica de ELISA indirecto. Estos incluyen: (1) antígenos recombinantes purificados, (2) controles positivos y negativos calibrados, (3) conjugado anti-IgM marcado con peroxidasa, (4) solución tampón de lavado, (5) sustrato cromogénico (TMB) y (6) solución de bloqueo, todos validados para asegurar reproducibilidad y precisión diagnóstica según los estándares internacionales.

-Interpretación para el ensayo RecombiLisa IgM

A) Se determina el valor de corte

$VC = 0,26 + N$ $N = DO$ promedio de controles negativos, cuyo valor puede ser $N = 0,04$

B) Calculo de la razón DO de las muestras. Se calculo el valor de la muestra (Abs) dividido el valor de corte

Razón DO muestra = $DO \text{ muestra} / \text{valor de corte}$

C) Validación del ensayo

-Valor promedio de los controles $+ \geq 0,80$

-Valor promedio de los controles negativos $\leq 0,13$

D) Interpretación de la razón DO de la muestra

- Negativo $< 1,0$

- Positivo $\geq 1,0$

Un resultado negativo indica que no hay niveles detectables de anticuerpos IgM anti-dengue. Las muestras con razón $DO \geq 1,0$ son consideradas positivas, aunque deben ser reevaluados por duplicado. Tiene una sensibilidad relativa de 96,6%, especificidad relativa de 98,1% y una concordancia del 97,9%.

-Para el caso del ensayo de Platelia NS1

Se determina el valor umbral "CO" (Cut Off), corresponde al promedio de los calibradores duplicados. Los resultados se expresan en forma de relación con la ayuda de la siguiente fórmula, donde "S" es la densidad óptica de la muestra

- Relación muestra = S/CO

Control de calidad

- Valor de densidad óptica tiene que ser $CO > 0,200$
 - Relación $< 0,50$ = Resultado negativo. La muestra se considera no reactiva para el antígeno NS1
 - $0,50 \leq \text{relación} < 1,00$ = Equivoco, la muestra es considerada dudosa para el antígeno NS1
 - Relación $\geq 1,00$ = Positivo, la muestra se considera reactiva para el antígeno NS1

Este ensayo presenta una sensibilidad entre el 85,8% y 94,8%; una especificidad entre el 99,4% y 100%.

-El ensayo de IgM Mu-Captura – Mac ELISA: es una técnica inmunoenzimática diseñada para la detección específica de anticuerpos IgM. Este método emplea microplacas recubiertas con anticuerpos anti-IgM humanos, los cuales se unen selectivamente a las inmunoglobulinas IgM presentes en la muestra de suero. Tras un proceso de lavado para eliminar los componentes no unidos, se añade un antígeno específico junto con un anticuerpo conjugado con peroxidasa de rábano (HRP, por sus siglas en inglés). Este complejo se une a los anticuerpos IgM previamente capturados. Posteriormente, se realiza un segundo lavado para retirar el exceso de antígeno y anticuerpo no unidos. La detección de los complejos inmunológicos formados se lleva a cabo mediante la adición de tetrametilbencidina (TMB), un sustrato cromogénico que, en presencia de HRP, genera un producto de color azul cuya intensidad es proporcional a la concentración de anticuerpos IgM específicos en la muestra. Finalmente, se añade una solución de parada, compuesta por ácido sulfúrico, que detiene la reacción enzimática y produce un cambio de coloración de azul a amarillo. La lectura se realiza mediante la medición de la absorbancia a longitudes de onda de 450/620 nm utilizando un lector de microplacas ELISA. (Figura 25)

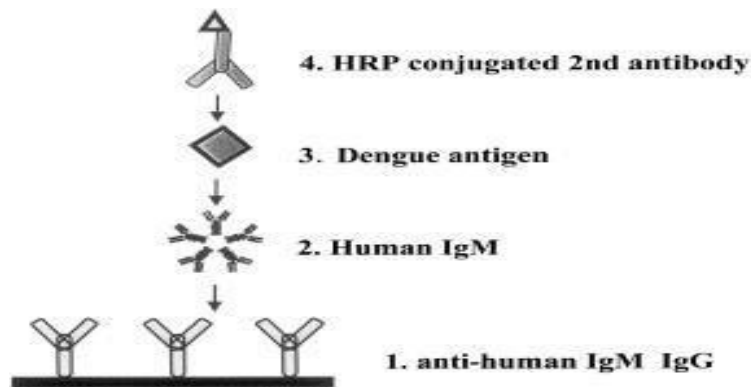


Figura 25: Procedimiento de captura para la detección de anticuerpos IgM contra el virus del dengue.

TABLA PARA LA INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS

La siguiente tabla presenta los criterios interpretativos para el diagnóstico serológico de dengue en el laboratorio de referencia, basados en la cuantificación del antígeno NS1 y los perfiles de anticuerpos IgM (fase aguda y convaleciente) e IgG.

NS1 < 5 días	IgM temprana >5 días	IgM convaleciente >15 días	IgG	Interpretación
Positivo	Positivo	Positivo	Negativo	Infección activa
Negativo	Positivo	Positivo	Positivo	Infección activa
Negativo	Bajo	Positivo	Negativo	Infección reciente
Negativo	Bajo o negativo	Negativo	Positivo	Infección pasada
Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Ha transcurrido muy poco tiempo desde la exposición como para producir anticuerpos, o bien los síntomas se deben a otra causa

-Prueba de Neutralización:

La prueba de neutralización por reducción de placas (PNRP) es un examen complementario que se utiliza para reforzar el diagnóstico del dengue. Esta prueba mide la interacción entre los anticuerpos y el virus. La neutralización viral se define como la pérdida de la capacidad infectante del virus, por la reacción del mismo con un anticuerpo respectivo (32). Por lo tanto, los anticuerpos protegen a las células de la destrucción por la infectividad de los virus, es decir, el huésped no se infecta. Cuando no existe neutralización del virus se detecta efecto citopático (CPE), formación de placas e inhibición del metabolismo en los cultivos celulares.

Los materiales que se necesitan son:

- Virus (partícula entera) con 100 UFP, puede ser la muestra o el stock.
- Suero (contiene los anticuerpos) puede ser la muestra o un control.
- Sustrato, células VERO.

Para realizar la PNRP, se diluyen las muestras de suero y se incuban con una dilución de trabajo del virus. Luego, se inoculan 50 μ L de la mezcla virus-suero sobre células BHK21 o células VERO y se calcula el porcentaje de reducción del número de placas. Si el porcentaje de reducción es mayor o igual al 50%, la muestra se considera positiva de anticuerpos neutralizantes.

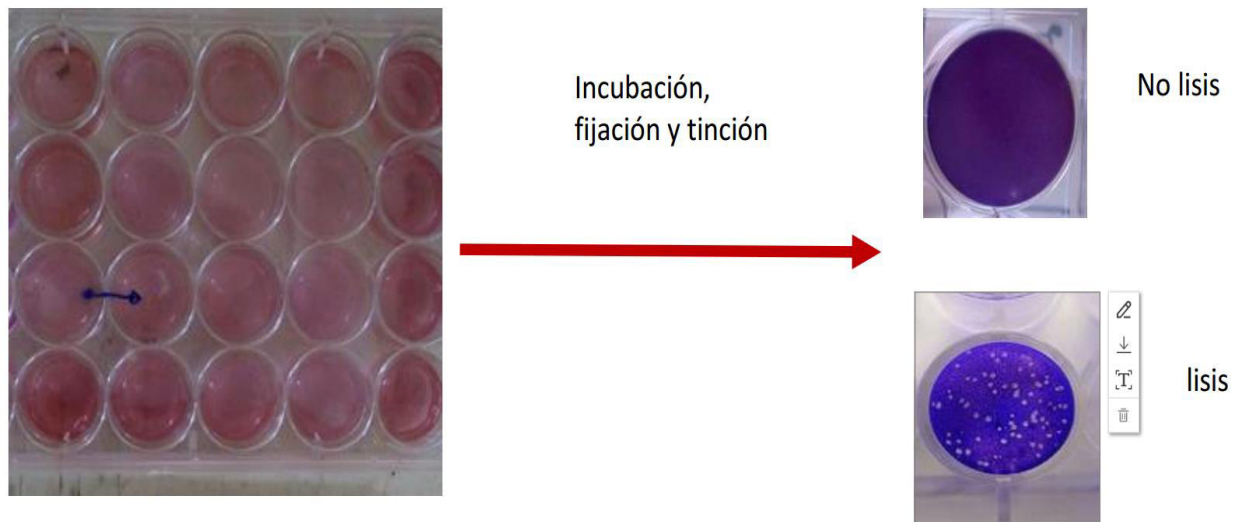


Figura 26: En esta imagen se ilustra el proceso de inoculación del virus del dengue en un cultivo celular VERO. Tras la tinción, es posible identificar la aparición de efecto citopático (ECP), lo cual indica que el virus no fue neutralizado. Por el contrario, la ausencia de lisis celular sugiere que los anticuerpos presentes en el suero del paciente lograron neutralizar el agente viral.

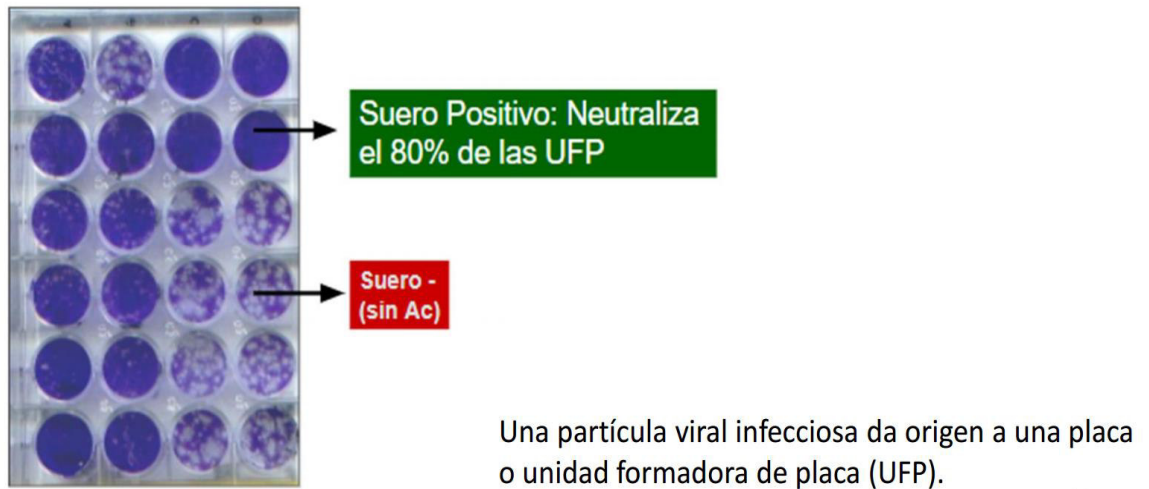


Figura 27: En este ensayo se cuantifica el porcentaje de neutralización de unidades formadoras de placa (UFP), lo cual permite determinar de manera concluyente si el suero del paciente presenta actividad neutralizante contra el virus.

Suero positivo  Titular

Suero variable + virus constante:

Título: es la mayor dilución que neutraliza el 80% de las UFP colocadas en la reacción. Van desde 1/10 hasta 1/1280 y más aún 1/20480.

-Técnica de PCR (Reacción en Cadena de la Polimerasa):

Detección de Ácidos Nucleicos - RT-PCR: La detección molecular del virus del dengue puede realizarse a partir de muestras de suero durante los primeros cinco días posteriores al inicio del cuadro febril. La identificación del ARN viral mediante la técnica de PCR precedida de transcripción inversa (RT-PCR) en muestras de suero humano es altamente indicativa de un caso de fiebre por dengue aguda. La RT-PCR se basa en la amplificación del ADN complementario (ADNc), que es la versión en ADN del ARN viral. Este proceso comienza con la conversión del ARN en ADNc mediante la acción de la transcriptasa inversa. Posteriormente, se lleva a cabo la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), la cual amplifica el ADNc en ciclos de temperatura controlada, generando múltiples copias del material genético viral. Este proceso se repite en numerosos ciclos, lo que permite una multiplicación exponencial del ADN producido. Además de la detección del virus, esta técnica permite la serotipificación, identificando cuál de los cuatro serotipos del dengue (DENV-1, DENV-2, DENV-3 o DENV-4) está presente en el paciente. Esta información es crucial para el manejo clínico y la epidemiología de la enfermedad. La RT-PCR en tiempo real no solo detecta, sino que también cuantifica los ácidos nucleicos. Una vez generado el ADNc a partir del ARN viral, se procede a la amplificación mediante PCR utilizando cebadores específicos que se unen a secuencias diana del virus. Durante la

amplificación, se emplea un sistema de detección basado en fluorescencia, el cual permite monitorear la acumulación de productos de PCR en cada ciclo. Este sistema utiliza sondas fluorescentes, como las sondas TaqMan, que emiten fluorescencia al ser escindidas durante la amplificación, o colorantes como el SYBR Green, que se unen al ADN de doble cadena y emiten fluorescencia al ser excitados. La señal fluorescente es captada por un termociclador equipado con un detector de fluorescencia, lo que permite una cuantificación precisa de los productos amplificados. La RT-PCR en tiempo real es una herramienta fundamental en el diagnóstico temprano del dengue, ya que facilita la identificación rápida y precisa de la infección, así como el monitoreo y control de brotes epidémicos. En el siguiente gráfico, se observan las curvas de fluorescencia generadas durante los ciclos de amplificación, las cuales reflejan la acumulación de productos de PCR en función del tiempo, permitiendo analizar la cinética de la reacción. (Figura 28)

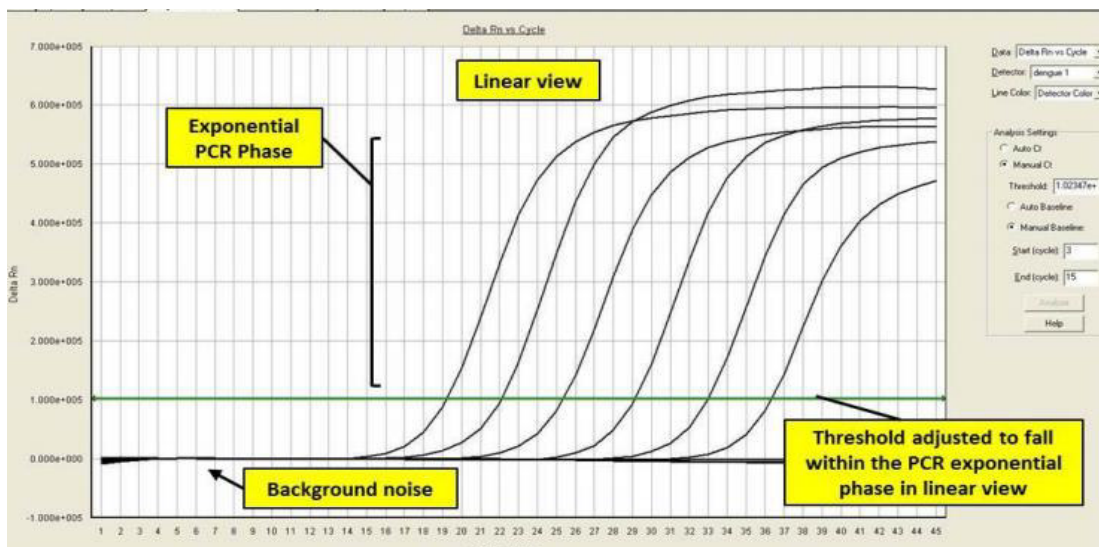


Figura 28: Gráfico de curvas de fluorescencia obtenidas durante la amplificación del genoma del virus del dengue mediante la técnica de retrotranscripción seguida de reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (RT-qPCR).

DATOS DEL ELISA

Se analizaron los resultados de las pruebas serológicas con ayuda de mi directora de trabajo final, para determinar la presencia de anticuerpos IgM contra el dengue y su título, así como la detección del antígeno NS1. La interpretación de estos resultados depende del día en que el paciente inició con fiebre y del tiempo transcurrido hasta la toma de la muestra. Los resultados pueden reportarse de forma cualitativa (positivo/negativo) o cuantitativa (título).

Metodología y criterios de aplicación:

1. Detección del antígeno NS1: Este método serológico directo se realiza cuando la muestra se toma antes del quinto día desde el inicio de la fiebre.

2. Combinación de métodos (NS1 + IgM): Se recomienda utilizar ambos métodos cuando la muestra se toma entre el cuarto y sexto día desde el inicio de la fiebre.

3. Detección de anticuerpos IgM: A partir del séptimo día, se realiza únicamente la detección de anticuerpos IgM.

Confirmación de resultados:

- Para confirmar los resultados positivos o negativos del antígeno NS1, se emplea la técnica de PCR (reacción en cadena de la polimerasa). Esta técnica no sólo valida el diagnóstico del paciente, sino que también permite determinar el serotipo del virus del dengue.

- En el caso de la IgM, es importante considerar que puede presentar falsos positivos debido a reacciones cruzadas con otros flavivirus, aunque esto no es frecuente. Si la IgM resulta positiva a títulos bajos, se recomienda confirmar el diagnóstico mediante la detección de IgM en sueros pareados (obtenidos con más de 15 días de evolución) y la técnica de "neutralización por reducción de números de placas". Esta técnica permite confirmar si los anticuerpos detectados corresponden a una infección por dengue y determinar su serotipo, o si se trata de una infección por otro flavivirus.

Interpretación de resultados:

- Una IgG positiva con IgM negativa o baja sugiere que el paciente probablemente padeció la infección en el pasado.

- Si el título de IgM aumenta más de cuatro veces entre la primera muestra y una segunda obtenida entre 2 y 4 semanas después, es probable que la infección sea reciente.

- Si los resultados de ambas pruebas (NS1 e IgM) son negativos, es poco probable que se trate de una infección por el virus del dengue, por lo que deberán buscarse otras causas para los signos o síntomas presentados. No obstante, también es posible que los niveles de anticuerpos sean demasiado bajos para ser detectados, especialmente si el análisis se realiza demasiado pronto después de la exposición al virus.

-La eficacia se define como la capacidad de la técnica serológica para identificar correctamente los casos positivos y negativos en comparación con un estándar de referencia (Gold Estándar) como lo es la técnica de PCR. Se trató de utilizar este término para poder validar los resultados obtenidos por la técnica de ELISA, permitiendo que sus valores sean confiables. Los resultados de NS1 positivos, enviadas al INEVH (Instituto Nacional de Enfermedades Virales Humanas Julio Maiztegui), para confirmación por PCR resultó, que de 90 muestras positivas, 82 estaban confirmadas para dengue y 8 daban resultados no detectables y eso se puede deber a que la muestra de suero estaba degradada o que tenga anticuerpos formándose y sea un interferente para la PCR. Por tanto la eficacia calculada para la técnica de NS1 dio un valor de 91.11%. Para el caso de la

confirmación de IgM, se envió una muestra para prueba de neutralización por reducción de placas, ya que los títulos no duplicaban en segunda muestra y arrojó un valor de confirmación para Dengue. Con los datos proporcionados se concluye que el valor predictivo positivo (VPP) de la técnica serológica es del 91.11%, lo que indica que la mayoría de las pruebas positivas fueron confirmadas por PCR. Sin embargo, para una evaluación completa de la eficacia (sensibilidad, especificidad y valor predictivo negativo), se necesitan más datos, como el número total de muestras analizadas, los falsos negativos y los verdaderos negativos, de las cuales no hubo registros, debido a la saturación de los sistemas de salud.

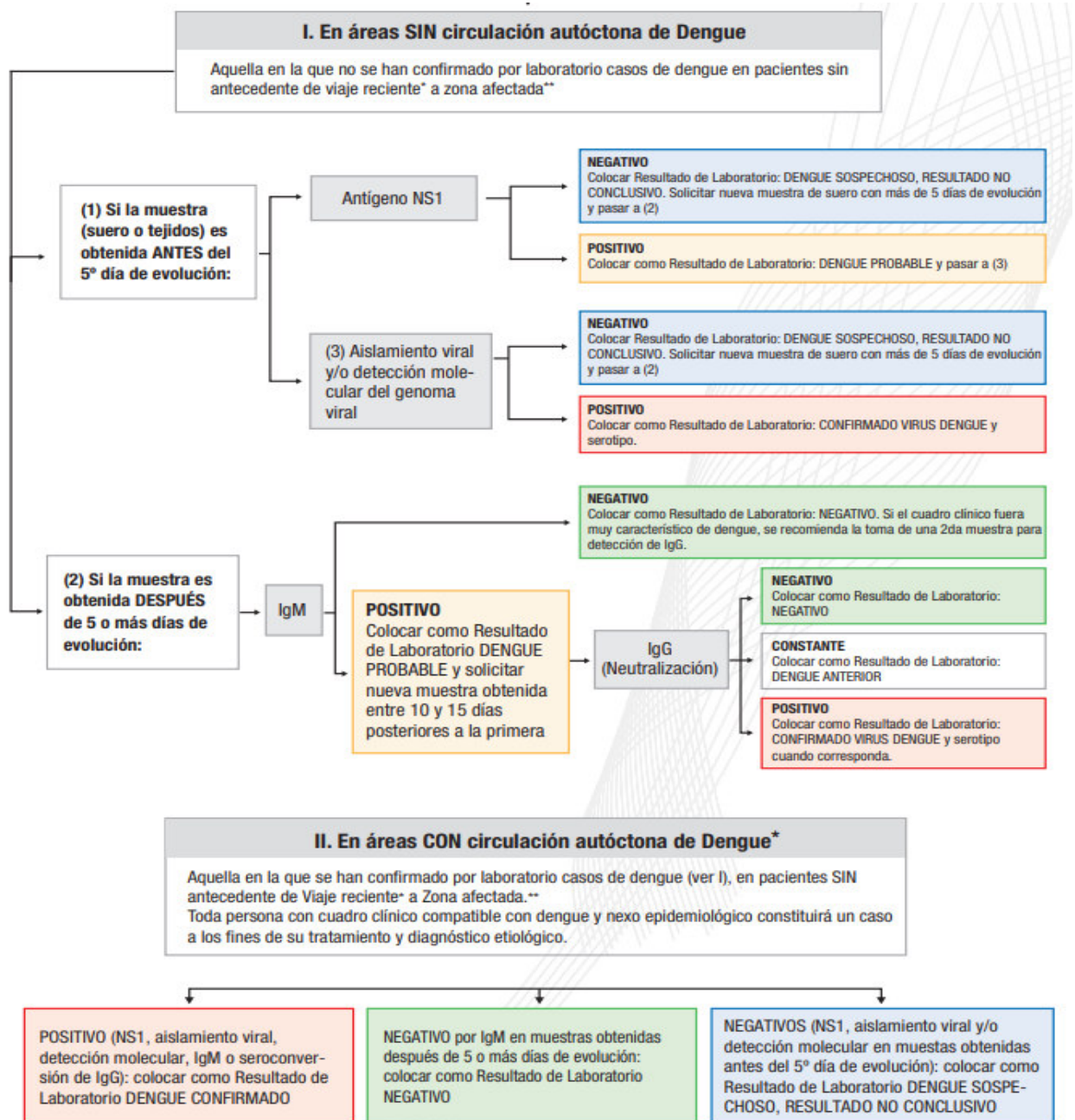
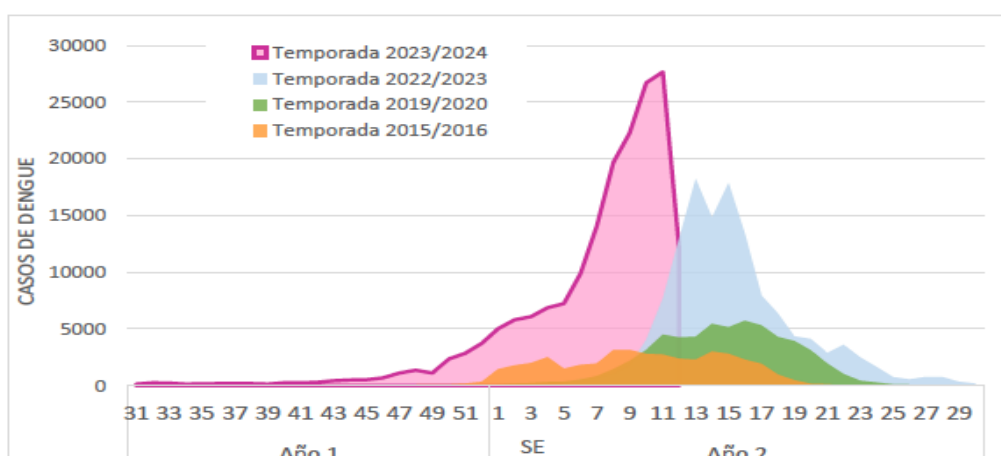


Figura 29: En el laboratorio se implementa un algoritmo estandarizado para el diagnóstico y notificación de infección por dengue, el cual integra criterios clínicos, serológicos y moleculares. Los resultados positivos se notifican obligatoriamente al sistema de vigilancia epidemiológica dentro de las 24 horas posteriores a la validación técnica, conforme a los protocolos establecidos por el Ministerio de Salud.

1.4 Antecedentes y situación actual de la enfermedad en la región

Durante la temporada 2023-2024, se registró en el país un total de 498,091 casos de dengue y 343 fallecimientos, según datos oficiales recopilados hasta el 6 de junio de 2024. La distribución geográfica mostró una concentración del 62.1% de los casos en la región Centro, seguida por el Noroeste (22.6%) y Noreste (13.2%). La circulación autóctona fue confirmada en 19 de los 24 distritos nacionales, con focos críticos en las provincias de Córdoba y Buenos Aires.



Fuente: Elaboración propia del Área de Vigilancia de la Salud de la Dirección de Epidemiología en base a información proveniente del Sistema Nacional de Vigilancia de la Salud (SNVS 2.0).

Figura 30: Se muestra la diferencia en el aumento de casos positivos de dengue en distintas temporadas en los últimos 10 años. Elaboración propia del Área de Vigilancia de la Salud de la Dirección Epidemiológica en base a información proveniente del Sistema Nacional de Vigilancia de la Salud (SNVS).

-Situación de dengue en la Provincia de Buenos Aires (PBA) periodo 2023-2024

En la Provincia de Buenos Aires, se notificaron 139,707 casos sospechosos, de los cuales 108,860 fueron confirmados (108,769 confirmados y 91 probables). El pico epidemiológico se observó en la semana 12 (SE 12), con 18,614 casos. Los serotipos DEN-1 y DEN-2 fueron identificados como predominantes (57.34% y 42.62%, respectivamente), con un único caso de DEN-3 en Morón.

Hallazgos clave:

1. Municipios afectados: 56 municipios en 10 regiones sanitarias, con brotes prolongados en 8 de ellos (RS V, VI y XII).
2. Casos graves: De 108,860 positivos, 969 presentaron signos de alarma (vómitos persistentes: 575 casos; dolor abdominal: 215).

3. Mortalidad: 90 fallecimientos, principalmente en mayores de 65 años (36 casos) y personas con comorbilidades (48 casos).

En relación a los casos autóctonos, se registraron 106,301 en todas las regiones sanitarias, con 8 municipios en las RS V, VI y XII presentando brotes más prolongados. En estos casos, predominó el serotipo DEN-2, que representó el 57.34% de los casos, seguido por DEN-1 con un 42.62% y DEN-3 con un 0.04%. Entre las semanas 18 y 26, 48 municipios cerraron sus brotes, mientras que 8 de tres regiones sanitarias tardaron en hacerlo. El Laboratorio de Referencia para Dengue que pertenece a la Región Sanitaria VI, informó un caso descartado y un caso sospechoso de dengue en el mes de Julio, indicando el final de la fase de brote.(33)

Asimismo, se notificaron 2,559 casos positivos importados de dengue, predominantemente asociados a viajes a provincias con circulación viral activa, siendo Chaco, Formosa, Misiones y Corrientes las principales fuentes de importación. En cuanto a los serotipos circulantes entre los casos importados, el serotipo DEN-2 constituyó el 58.59%, seguido por DEN-1 con el 41.19% y DEN-3 con el 0.22%.

Estos datos subrayan la importancia de la vigilancia no solo a nivel local, sino también en la puerta de entrada de los casos importados, para poder implementar adecuadas estrategias de control y prevención, así como para informar a la población sobre los riesgos asociados con los viajes a áreas con circulación activa de dengue.

Dengue con signos de alarma y dengue grave

La detección de casos de dengue que presentan signos de alarma es crucial para anticipar la aparición de formas graves de la enfermedad, especialmente considerando la ocurrencia de brotes en temporadas anteriores y la circulación de múltiples serotipos en la provincia de Buenos Aires. Los signos de alarma incluyen: i) Sangrado de mucosas, ii) Dolor abdominal intenso y continuo, iii) Hepatomegalia, iv) Somnolencia o irritabilidad, v) Hemoconcentración con un descenso en plaquetas, vi) Vómitos persistentes, vii) Derrame seroso. Durante el período comprendido entre la semana epidemiológica 36 de 2023 y la 26 de 2024, se notificaron un total de 108,860 casos positivos de dengue en la provincia. De estos, 969 casos presentaron al menos un signo de alarma. El principal signo de alarma identificado fue los vómitos persistentes, que se registraron en 575 casos, seguido por dolor abdominal intenso y continuo en 215 casos, hepatomegalia en 154, somnolencia o irritabilidad en 48, sangrado de mucosas en 9, y hemoconcentración en 2. La gestión de estos casos implicó un total de 4,521 internaciones, de las cuales 219 requirieron cuidados intensivos. Adicionalmente, se notificaron 90 casos de fallecimientos, desglosados por grupos etarios de la siguiente manera: 4 casos en menores de 14 años, 30 casos en personas de entre 15 y 44 años, 20 casos en el grupo de 45 a 65 años, y 36 en mayores de 65 años. De los casos fallecidos, 48 presentaban comorbilidades registradas y todos correspondían a residentes en áreas afectadas por brotes. Estos datos resaltan la necesidad de un enfoque proactivo en la vigilancia y el manejo clínico de los casos de dengue,

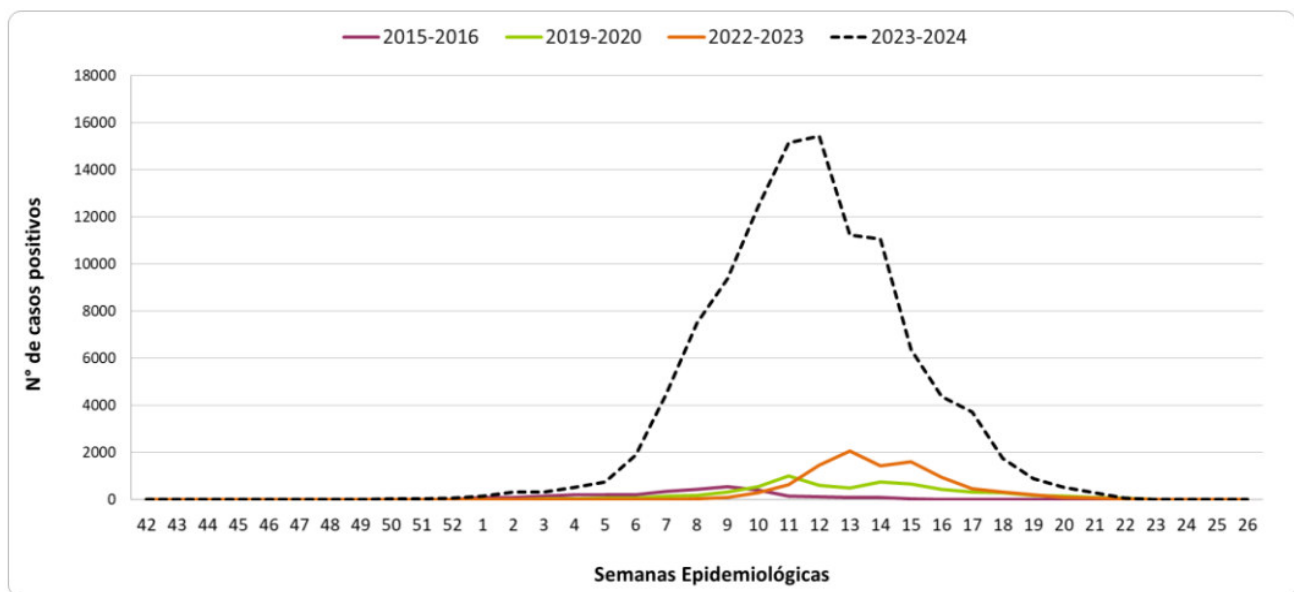
especialmente en la identificación temprana de signos de alarma para prevenir la progresión a formas graves y mitigar el impacto de la enfermedad en la población.

Comparación de la Situación Actual con Temporadas Anteriores en la Provincia de Buenos Aires (PBA)

La temporada 2023-2024 fue comparada con los brotes 2022-2023 (9,956 casos) y 2019-2020 (impactado por COVID-19). Se evidenció que:

- El número de casos aumentó 11 veces respecto a 2022-2023.
- La Región Sanitaria VI concentró el 33% de los casos provinciales.
- Un patrón estacional recurrente fue identificado, con picos entre las semanas 7 y 15.

Este aumento en la prevalencia de casos respecto al año anterior subraya la necesidad de intensificar las estrategias de vigilancia, prevención y control para contener la propagación del dengue y mitigar su impacto en la comunidad. La comparación entre temporadas también indica una mayor persistencia y gravedad de los brotes en la actualidad, lo que hace imperativo seguir de cerca la evolución epidemiológica y adaptar las respuestas de salud pública en consecuencia.



Fuente. SNVS 2.0. Dirección de Vigilancia Epidemiológica y Control de brotes. Ministerio de Salud. Provincia de Buenos Aires

Figura 31: Casos de dengue positivos según semana epidemiológica. Temporada 2015-2016 (N=3.291), 2019-2020 (N=6.489), 2022-2023 (N=9.956) y 2023-2024 (N=108.860).

En la temporada 2023-2024, se ha observado un inicio temprano de la circulación viral correspondiente al dengue, que comenzó en la semana epidemiológica 52. Esta temporada también se caracteriza por un mayor número de casos en comparación con estaciones anteriores (34). El máximo de casos positivos se registró en la semana epidemiológica 12 (SE 12), alcanzando un total de 15,434 casos. Posteriormente, se ha mantenido una tendencia a la baja en la cantidad de casos reportados. En la semana epidemiológica 25 de 2024 (SE 25/2024), se registró el último caso positivo de dengue, coincidiendo con la misma semana del año anterior, donde se notificó un caso en la SE 25 de 2023. Esta similitud en la cantidad de casos en una misma semana entre las dos temporadas sugiere patrones en la propagación del virus y resalta la importancia de la vigilancia continua, incluso en las épocas donde se observa una reducción en el número de casos.

Situación de dengue en la Provincia de Buenos Aires año 2023

La Provincia de Buenos Aires finalizó el período epidémico 2022-2023 con la identificación de los serotipos DEN-1 y DEN-2. Desde la semana epidemiológica 1 hasta la 23 de 2023, se registraron un total de 9,634 casos de dengue confirmados, de los cuales 9,356 fueron autóctonos y 278 importados. (35)

Casos Autóctonos: Se notificaron 9,356 casos confirmados autóctonos distribuidos en varias regiones y municipios. Entre estos casos, se identificaron los serotipos de la siguiente manera: - DEN-2: 1,527 casos, - DEN-1: 331 casos.

De los 31 municipios que identificaron áreas con brotes, 8 municipios —Junín, Tigre, Campana, José C. Paz, San Fernando, Almirante Brown, Ituzaingó y Hurlingham— no registraron casos positivos nuevos durante este período.

Casos importados: Se notificaron 278 casos confirmados con antecedente de viaje principalmente a otras provincias del país con circulación. Todas las regiones sanitarias registraron casos importados, identificándose los serotipos DEN 1 (27), DEN 2 (74) y DEN 3 (1).

-Análisis de Temporadas Anteriores de Dengue en la Provincia de Buenos Aires

La temporada 2015-2016 presentó su pico máximo de casos en la semana epidemiológica 9 (SE 9), momento en el cual se agotó el recurso de diagnóstico disponible en los laboratorios. En la temporada 2019-2020, se observaron dos picos de casos: el primero, más pronunciado, ocurrió en la SE 11, seguido de otro en la SE 14-15. Durante ambos brotes, circularon los serotipos DEN-1 y DEN-4. En la temporada 2022-2023, la curva de casos mostró un inicio de ascenso más marcado a partir de la SE 7, alcanzando un pico en la SE 13. A continuación, se produjo un descenso brusco coincidente con la Semana Santa, seguido de una recuperación en la SE 14. Desde este punto, se observó una tendencia a la disminución sostenida de casos. Durante esta temporada, los serotipos que circularon con mayor frecuencia fueron DEN-1 y DEN-2.

Las regiones sanitarias con la mayor cantidad de casos notificados durante la temporada 2022-2023 fueron:

- Región Sanitaria VI: 39%: 3649 casos corresponden a esta región
- Región Sanitaria VII: 23%
- Región Sanitaria V: 16%

Este análisis histórico resalta la variabilidad en la incidencia de dengue en la provincia y la importancia de realizar un monitoreo continuo de la circulación de serotipos, así como de implementar medidas de control efectivas en las áreas más afectadas. La información recopilada es esencial para mejorar la respuesta de salud pública en futuras temporadas epidémicas.

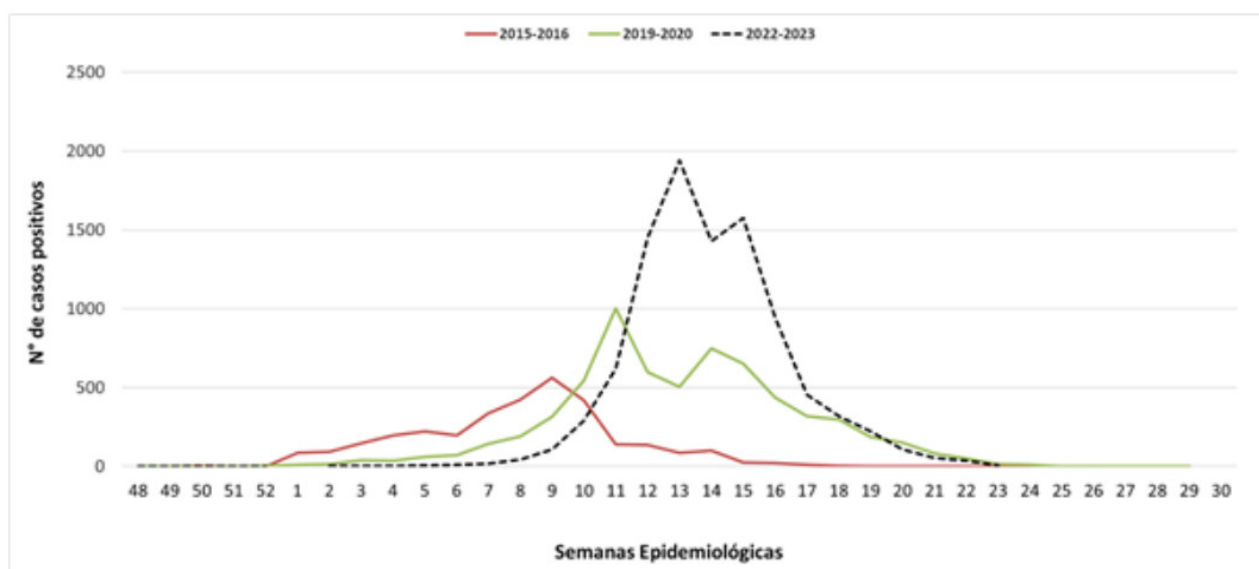


Figura 32: Casos de dengue confirmados según semana epidemiológica. Temporada 2015-2016 (N=3.205), 2019-2020 (N=6.482) y 2022-2023 (N=9.634). Fuente: Boletín epidemiológico semanal de la Provincia de Buenos Aires.

Entre la semana epidemiológica 1 y la semana epidemiológica 23 de 2023, la Provincia de Buenos Aires notificó un total de 20,607 casos compatibles con dengue, de los cuales 9,634 fueron confirmados, representando el 47% del total. Se descartaron 1,782 casos (9%) y 9,191 permanecieron en investigación (44%). Estos datos resaltan la importancia de un sistema de vigilancia epidemiológica efectivo para la confirmación y gestión de información sobre casos.

La circulación de múltiples serotipos implica que la detección de casos con signos de alarma es crucial para prevenir formas graves de dengue. De los 9,634 casos confirmados, 199 presentaron signos de alarma, siendo el sangrado de mucosas el más común (n=70), seguido por dolor abdominal intenso (n=65), hepatomegalia (n=33), hemoconcentración (n=15), vómitos persistentes (n=7), y somnolencia o irritabilidad (n=7). Se registraron 20 casos de dengue grave y 3 fallecimientos los cuales eran de La Plata, Tres de Febrero y Vicente López, todos ellos con antecedentes relevantes. Otros 14 casos recibieron el alta y 3 permanecieron en investigación. En la Tabla 4 presenta el incremento interanual de casos confirmados de dengue y su tendencia epidémica durante los últimos dos años. Los datos revelan un patrón de crecimiento progresivo, con una tasa de aumento de más del 1000% en 2024, respecto al 2023, superando los umbrales epidemiológicos establecidos para la región. Este comportamiento ascendente sugiere una circulación viral sostenida, asociada a factores climáticos, vectoriales y/o inmunológicos que favorecen la transmisión.

Tabla 4: Enfermedad zoonótica y vectorial en la provincia de Buenos Aires a través de los últimos 5 años, mostrando su tendencia de brote.

Evento seleccionado	2020	2021	2022	2023	2024
Dengue (confirmado)	6275	8	193	9626	108.769

FACTORES DE RIESGO

La propagación del dengue y el riesgo de desarrollar formas graves de la enfermedad están influenciados por varios factores:

- 1) Presencia de Mosquitos Vectores: La proliferación de mosquitos, especialmente de las especies *Aedes aegypti* y *Aedes albopictus*, es fundamental para la transmisión del virus, ya que son los vectores responsables de la propagación del dengue.
- 2) Condiciones Climáticas Favorables: Las condiciones climáticas adecuadas, como temperaturas cálidas y precipitaciones, facilitan la reproducción y actividad de los mosquitos, aumentando así el riesgo de transmisión.
- 3) Densidad Poblacional: Un alto grado de urbanización y densidad poblacional puede facilitar la propagación del virus, ya que favorece el contacto entre personas y mosquitos infectados.
- 4) Zona Geográfica: Vivir o viajar a regiones tropicales o subtropicales, particularmente en países como Brasil, Paraguay y Bolivia, incrementa el riesgo de exposición al virus del dengue.

- 5) **Infección Previa:** Tener una infección previa por el virus del dengue incrementa el riesgo de padecer síntomas graves en caso de contraer la enfermedad nuevamente, especialmente si se infecta con un serotipo diferente al de la infección primaria.
- 6) **Urbanización Descontrolada:** La expansión urbana sin planificación adecuada puede crear hábitats propicios para los mosquitos, aumentando la probabilidad de transmisión.
- 7) **Hacinamiento:** Las condiciones de hacinamiento facilitan la propagación del dengue, ya que la cercanía entre personas favorece el contacto con mosquitos infectados.
- 8) **Calentamiento Global:** El calentamiento global puede alterar los patrones de distribución de los mosquitos vectores, permitiéndoles establecerse en nuevas áreas geográficas.
- 9) **Deterioro de los Sistemas de Salud Pública:** La falta de financiamiento y el deterioro de los servicios de salud pública dificultan la implementación de programas de prevención y control.
- 10) **Deficiente Provisión y Almacenaje de Agua:** La inadecuada gestión del agua, que genera acumulación de recipientes que almacenan agua estancada, crea criaderos ideales para los mosquitos.

Estos factores destacan la complejidad de la transmisión del dengue y la necesidad de abordar estrategias integrales que incluyan el control de vectores, la mejora de infraestructuras de salud pública y la educación comunitaria para mitigar el riesgo de dengue y sus complicaciones.

IMPACTO EN LA SALUD

El dengue puede tener un impacto significativo en la salud, especialmente en ciertos grupos de población que son más vulnerables a desarrollar formas graves de la enfermedad. Entre los factores de riesgo asociados con un mayor impacto del dengue se incluyen: i) **Edad:** - **Menores de un Año:** Los lactantes tienen un riesgo elevado de desarrollar dengue grave debido a su sistema inmunológico aún inmaduro - **Adultos Mayores:** Los individuos mayores de 65 años son más propensos a sufrir complicaciones graves en caso de contraer dengue, ii) **Embarazadas:** Las mujeres en estado de gravidez están en mayor riesgo, ya que la infección por dengue durante el embarazo puede asociarse con complicaciones, tanto para la madre como para el feto, iii) **Condiciones Subyacentes:** Las personas con comorbilidades como diabetes, obesidad, hipertensión, asma, coagulopatías y enfermedades crónicas del hígado o riñón enfrentan un riesgo aumentado de desarrollar dengue grave. Estas condiciones pueden complicar la respuesta inmune del organismo ante la infección y potenciar la severidad de la enfermedad.

El dengue grave puede resultar en hospitalizaciones prolongadas, necesidad de cuidados intensivos e incluso en fatalidades, especialmente en los grupos de riesgo antes

mencionados. Por ello, es crucial priorizar la atención médica oportuna y el seguimiento de estos grupos vulnerables para reducir la morbilidad y mortalidad asociadas con la enfermedad. La implementación de medidas preventivas y educativas también es esencial para proteger a estas poblaciones de los efectos adversos del dengue.

MEDIDAS DE CONTROL

Las estrategias de control de vectores, como la fumigación y la eliminación de criaderos de mosquitos, son cruciales para prevenir la transmisión del dengue. La vigilancia epidemiológica continua de los casos de dengue es esencial para monitorear las tendencias de la enfermedad para la detección temprana de los brotes.

La educación pública sobre la prevención del dengue, incluyendo medidas como el uso de repelentes y la eliminación de criaderos, es fundamental para reducir la transmisión

Una atención médica oportuna para los pacientes con dengue es esencial para el tratamiento y la prevención de complicaciones. Para controlar el dengue se deben tomar las siguientes medidas:

- Eliminar criaderos de mosquitos: eliminar todos los recipientes que puedan acumular agua, como botellas, latas, neumáticos, bidones, entre otros. También se puede dar vuelta los baldes o botellas para evitar que se acumule agua.
- Protegerse de las picaduras de mosquitos: usar repelentes en las zonas descubiertas del cuerpo y en la ropa. También se puede usar ropa clara que cubra los brazos y las piernas, especialmente al aire libre.
- Proteger a los niños y enfermos: usar mosquiteros o media sombra en las camas, sobre todo si hay personas enfermas.
- Mantener limpio: cepillar y cambiar el agua de los recipientes que acumulan agua, como bebederos de animales, floreros, drenaje del aire acondicionado.
- Mantener desmalezado: cortar el pasto del patio y jardines
- Destapar desagüe: destapar canaletas y desagües de lluvia.
- Mantener limpia las piletas: las piletas de natación deben estar limpias y cloradas.
- Controlar las llantas: perforar con huecos en las llantas para que no se acumule agua.
- Descacharrado

2 -Hipótesis y objetivos

Hipótesis

El incremento en los casos de infección por virus del dengue y la circulación de tres serotipos en el país —DENV-1, DENV-2 y DENV-3—, con un predominio notable del serotipo DENV-2 en el último brote, constituyen señales de alerta para el sistema sanitario en los próximos meses. Esta situación incrementa la probabilidad de que se produzcan infecciones secundarias por un serotipo diferente al de la infección primaria, lo cual es especialmente preocupante. La posibilidad de infecciones secundarias puede conducir a un aumento significativo en el número de casos severos de dengue y una mayor tasa de mortalidad. Este escenario podría resultar en un aumento considerable de internaciones, lo que pondría en riesgo la capacidad del sistema de salud pública para gestionar la carga asistencial. La combinación de un alto número de infecciones graves y la infraestructura sanitaria ya sobrecargada podría provocar un colapso en los servicios de salud, limitando así la atención adecuada para todos los pacientes. Esta hipótesis subraya la urgencia de implementar medidas de control y prevención efectivas, así como de fortalecer los sistemas de salud pública, para mitigar el impacto de una potencial crisis de salud derivada del dengue en los próximos meses.

Objetivo general

- Determinar la epidemiología del dengue en la región, incluyendo la incidencia, la distribución geográfica y los factores de riesgo asociados.

Objetivos específicos

- Identificar la prevalencia del dengue en diferentes grupos de edad y sexo.
- Analizar la distribución espacial de los casos de dengue en la región.
- Evaluar la eficacia de las técnicas de diagnóstico serológico utilizadas en el laboratorio de referencia, para validar sus resultados, mediante la técnica de PCR si se dispone de la información suficiente.
- Identificar los factores de riesgo asociados a la infección por dengue grave.
- Colección de datos de los brotes epidémicos del 2024 entre las semanas epidemiológicas (SE), semana 46 del 2023 a 25 que incluye comienzo de noviembre, hasta Junio del 2024 semana epidemiológica 25.
- Revisión de los datos estadísticos sobre números de casos positivos, número de internados, tipos de presentación y números de muertes asociadas a infección por dengue.
- Recopilación de datos sobre las variantes serológicas que circulan en la región, en cada periodo estudiado.

- Comparación estadística entre cada periodo relacionando la frecuencia de enfermedad, internaciones y muertes en cada periodo.
- Si se cuenta con la información se estudiará el riesgo relativo de casos severos en las primoinfecciones y las reinfecciones con serotipos distintos.
- Diseminación de conocimiento sobre la importancia de los métodos de prevención contra el vector (mosquito *Aedes Aegypti*), haciendo hincapié en la contención de su proliferación por parte de las autoridades sanitarias para limitar el número de casos y muertes por dengue.

3- Materiales y Métodos

Recopilación de datos: Se obtuvieron datos de casos confirmados de dengue en los municipios que conformaban la Región Sanitaria VI, con especial énfasis en los distritos de Quilmes, Florencio Varela, Berazategui y Almirante Brown. La información recabada incluyó variables demográficas, clínicas y de exposición, proporcionadas por el laboratorio de referencia.

Análisis estadístico: Los datos obtenidos fueron procesados y graficados mediante herramientas de análisis estadístico, como el software Microsoft Excel, con el fin de generar representaciones gráficas descriptivas mediante tablas y figuras.

Interpretación de resultados: Los resultados del análisis fueron interpretados para comprender la epidemiología del dengue en la región y para guiar las estrategias de control implementadas.

Fuentes de información: Todos los objetivos fueron desarrollados conforme a la información obtenida de registros oficiales a nivel nacional y provincial, a través de los boletines epidemiológicos publicados, así como de centros de salud y archivos disponibles del laboratorio de referencia. Sin embargo, se reconoció que dicha información presentaba limitaciones y, en varios casos, carecía de registros específicos. A pesar de estas restricciones, se utilizaron los datos accesibles para el desarrollo del trabajo.

Hallazgos relevantes: En relación con el riesgo relativo de casos severos comparando infecciones primarias y secundarias, no se encontró información específica que abordara este aspecto. No obstante, estudios previos sugirieron que la infección con la cepa DENV-2 del virus del dengue conllevaba mayor probabilidad de desarrollar formas graves de la enfermedad.

Recolección y procesamiento de muestras

Toma de muestra: Se recolectaron muestras de sangre de pacientes con sospecha de dengue, siguiendo los protocolos estandarizados para garantizar la seguridad y calidad de las muestras.

Transporte y almacenamiento: Las muestras fueron transportadas al laboratorio de referencia desde los distintos efectores de salud de cada municipio, en condiciones controladas para preservar la integridad de los componentes sanguíneos. Procesamiento: Las muestras fueron procesadas en el laboratorio para la obtención de suero, el cual fue utilizado para realizar pruebas serológicas.

Materiales utilizados para la técnica inmunoenzimática ELISA tipo sándwich:

- Placas de micropocillos
- Recipientes desechables para los reactivos,
- Dispositivo de lavado (lavador de microplaca),
- Micropipetas de P20-P200 y P1000,
- Tips o punta plástica de micropipeta
- Lector de microplaca (espectrofotómetro),
- Buffer de lavado,
- Diluyentes
- Sistema de detección,
- Pareja de anticuerpos válida
- Solución stop
- Tubo de tapa roja seco de recolección para obtención de suero,
- Centrífuga.

Protocolo de ELISA para Detección de Antígeno NS1 de Dengue (Kit PLATELIA™ Dengue NS1 Ag - BIO-RAD)

Laboratorio de Referencia Regional - Hospital Evita Pueblo, Berazategui Procedimiento del paso a paso.

PREPARACIÓN DE MUESTRAS Y REACTIVOS

1. Muestras: Se centrifugó sangre total a $1500-2000 \times g$ durante 10 min; Se alícuotó suero/plasma (evitando hemólisis/lipemia); Se conservó a $2-8^{\circ}\text{C}$ (≤ 72 h) o -20°C (almacenamiento prolongado).

2. Reactivos: Se reconstituyeron los controles con 100 μL de agua destilada (15 min a temperatura ambiente); Se diluyó la solución de lavado 1:20 en agua destilada; Se diluyó el conjugado 1/50 con diluyente de muestra (concentrado inicial $50\times$).

PROCEDIMIENTO

Paso 1: Inmovilización del Anticuerpo de Captura. Los micropocillos pre-recubiertos con anticuerpos monoclonales anti-NS1 capturaron el antígeno NS1 presente en las muestras.

Paso 2: Adición de Muestras e Incubación. Se añadieron 100 μL de controles (positivo/negativo) y muestras (en duplicado) en los pocillos correspondientes ; Se incubó 90 ± 5 min a 37°C .

Paso 3: Lavado y Adición del Conjugado. i) Lavado automático, se lavó 5 veces con 300 μL de PBS-Tween. ii) Conjugado, se añadieron 100 μL de conjugado enzimático (anti-NS1-peroxidasa) y se incubó 60 ± 5 min a 37°C .

Paso 4: Lavado y Adición del Sustrato. i) Lavado, se repitió el lavado 5 veces. ii) Sustrato, se agregaron 100 μL de TMB (30 min, oscuridad, temperatura ambiente).

Paso 5: Detención de la Reacción. Se añadieron 50 μL de H_2SO_4 1N.

Paso 6: Lectura e Interpretación. Se midió la absorbancia (DO) a 450 nm (620 nm de referencia).

CONTROL DE CALIDAD

Interno: Se validó cada corrida con controles del kit (rango esperado); El coeficiente de variación (CV) entre duplicados fue $\leq 15\%$.

Externo: Se participó en programas de evaluación externa (INEVH/OPS).

PUNTOS CRÍTICOS

Errores comunes: i) Incubaciones fuera de tiempo/temperatura (falsos negativos). ii) Lavado insuficiente (alto fondo). iii) Contaminación cruzada (uso de puntas nuevas obligatorio).

Este protocolo se ajusta a las especificaciones del fabricante y a los estándares del laboratorio. Para dudas técnicas, consultar el manual PLATELIA™ (Ref: 72830).

PROTOCOLO DE ELISA PARA DETECCIÓN DE IgM ANTI-DENGUE (KIT RECOMBILISA™)

Reactivos: Se reconstituyeron los controles con el diluyente especificado; Se preparó la solución de lavado según las indicaciones del fabricante; Se verificó la caducidad de todos los reactivos antes de su uso

PROCEDIMIENTO

Paso 1: Captura de IgM. Se añadieron 100 µL de controles (positivo/negativo) y muestra a los pocillos correspondientes. Al estar pre-recubiertos con anticuerpos anti-IgM humana, estos capturaron las IgM presentes en las muestras; Se incubó durante 60 min a 37°C.

Paso 2: Unión de antígeno específico. Se añadió antígeno de dengue para detectar IgM específicas; Se incubó 45 min a 37°C.

Paso 3: Revelado. Se utilizó conjugado enzimático específico; Se desarrolló la reacción con sustrato TMB durante 30 min en oscuridad.

CONTROL DE CALIDAD

- Se incluyeron controles positivo y negativo en cada corrida.
- Se verificó que los valores de absorbancia estuvieran dentro de los rangos esperados.
- Se mantuvo registro de lotes y fechas de caducidad de todos los reactivos.

REGISTRO Y REPORTE

- Todos los resultados se documentaron en el sistema SIVILA.
- Las muestras positivas se derivaron para confirmación según protocolo.

Este protocolo sigue las especificaciones técnicas del fabricante y los lineamientos del INEVH para garantizar la calidad de los resultados.

4- Resultados

Los resultados fueron elaborados con base en el trabajo realizado en el Laboratorio de Referencia durante la temporada 2024, en comparación con los datos históricos de temporadas anteriores en la región. Estos se presentan mediante tablas y gráficos a continuación.

Tablas de valores para realizar los gráficos correspondientes

Tabla 5: Se muestran los valores correspondientes al número de muestras procesadas mensualmente en el Laboratorio de Referencia, durante el período comprendido entre noviembre de 2023 y julio de 2024. Su representación gráfica se ilustra en la Figura 33.

Meses	Muestras procesadas
Nov-23	8
Dic-23	35
Ene-24	261
Feb-24	633
Mar-24	413
Abr-24	314
May-24	33
Jun-24	15
Jul-24	2
Total	1714

Tabla 6: Se cuantificó la frecuencia de utilización de cada técnica diagnóstica en el Laboratorio durante el período 2023-2024. Los resultados se presentan en la Figura 34.

	Cantidad de muestras
Detección de NS1	1302
Detección de IgM	1001
Total	2303

Tabla 7: El análisis comparativo entre casos positivos y negativos mostró un incremento significativo en la incidencia de dengue durante el período 2023-2024. Estos resultados se visualizan en la Figura 35.

Resultados de las muestras		
Mes	Positivo	Negativo
Nov-23	2	6
Dic-23	1	34
Ene-24	63	198
Feb-24	441	192
Mar-24	313	100
Abr-24	246	68
May-24	14	19
Jun-24	1	14
Jul-24	1	1
Total	1082	632

Tabla 8: El protocolo analítico para la confirmación diagnóstica (positivo/negativo) incorporó diversas variables metodológicas, las cuales fueron ajustadas según el contexto epidemiológico vigente. Los criterios de implementación se especifican en la Figura 36.

Variantes analizadas		
	Positivo	Negativo
Caso sospechoso no conclusivo		337
Caso descartado		293
Caso descartado por diagnóstico diferencial		2
Caso sospechoso	26	
Caso probable	325	
Caso de dengue en brote	104	
Caso confirmado por nexa epidemiológico	188	
Caso confirmado sin serotipo	404	
Caso confirmado DENV-2	21	
Caso confirmado DENV-1	14	
Total	1082	632

Tabla 9: Se cuantificó mensualmente la frecuencia de pacientes con signos de alarma, estratificada por grupos etarios, durante el brote epidémico de dengue de 2024 en el Laboratorio de Referencia. La distribución detallada se presenta en la Figura 37.

Pacientes internados con signos de alerta	Dic-23	Ene-24	Feb-24	Mar-24	Abr-24
Paciente de 4 a 16 años		2	5	12	2
Paciente de 16 a 30 años		4	7	16	1
Pacientes de 30 a 60 años		2	5	12	4
Paciente mayor de 60 años		1	3	8	3
Total de internados		20	65	169	40

Tabla 10: Para cada grupo etario, se estratificaron los signos de alarma más frecuentes en la población afectada, cuyos patrones de distribución se detallan en la Figura 38.

Signos de alarma	4 a 16 años	16 a 30 años	30 a 60 años	Mayor de 60
S. hemorrágico	12	7	7	5
Hepatomegalia	-	5	1	4
Esplenomegalia	-	-	4	6
Aumento del Hto y trombocitopenia	9	12	12	6
Edema	-	2	1	2
Vómitos persistentes	1	2	1	1

Tabla 11: Se comparó la incidencia de dengue confirmado entre los años 2023 y 2024 en los municipios de la Región Sanitaria VI. Los resultados del análisis comparativo se presentan en las Figuras 39 y 40.

Casos confirmados		
Año	2023	2024
Lanús	237	5908
L. de Zamora	260	5554
Avellaneda	265	3850
Quilmes	490	5675
Fcio. Varela	332	3882
Ate Brown	226	3370
E. Echeverria	260	1369
Ezeiza	48	530
Berazategui	1761	1392

-Las muestras recibidas en el laboratorio de referencia fueron procesadas utilizando software estadístico (Excel) para su representación gráfica. Durante el periodo de estudio, se procesaron 1.760 muestras, aunque se estimó que más de 2.000 pacientes adicionales fueron diagnosticados mediante nexos epidemiológicos. Esta limitación en el procesamiento de muestras se debió a la saturación del sistema a partir de finales de febrero, periodo en el cual solo se procesaron muestras de pacientes hospitalizados con signos de alarma.

-El Patrón estacional: El análisis de los datos del Sistema Integral de Información Sanitaria Argentina (SIISA), correspondientes al procesamiento mensual de muestras (noviembre 2023 - julio 2024; Tabla 5), reveló:

1. Un patrón estacional marcado
2. Un incremento progresivo en la recepción de muestras
3. Un pico máximo en febrero (n=633)

Este periodo de máxima actividad coincidió con el momento de mayor intensidad epidémica reportada en la provincia de Buenos Aires (Figura 33).

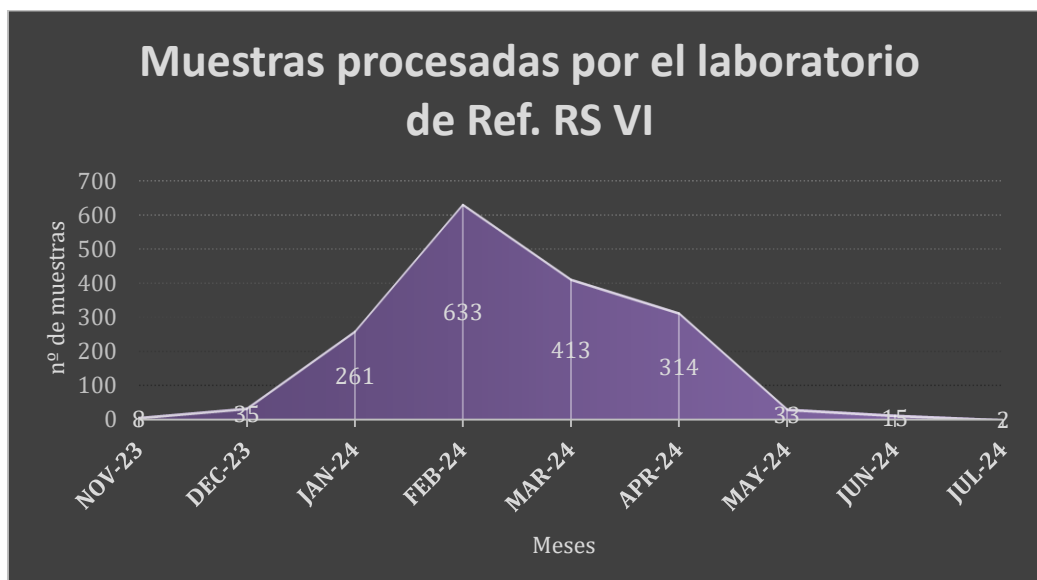


Figura 33: Datos obtenidos del Sistema Integral de Información Sanitaria Argentina (SIISA), a través del conteo total de muestras procesadas de cada mes por el laboratorio de referencia, desde el periodo de noviembre 2023 hasta julio 2024. Se puede observar el aumento de la cantidad de muestras recibidas, con su máximo en el mes de febrero.

-El análisis de las técnicas diagnósticas empleadas durante el periodo de estudio reveló que la detección del antígeno NS1 constituyó el método principal, con un total de 1.302 muestras procesadas (Tabla 6). En contraste, la detección de IgM se aplicó en 1.001 casos sospechosos. Durante los picos de incidencia se implementó un abordaje combinado, realizándose simultáneamente la detección de NS1 e IgM en una misma muestra, como se evidenció en la figura 34.

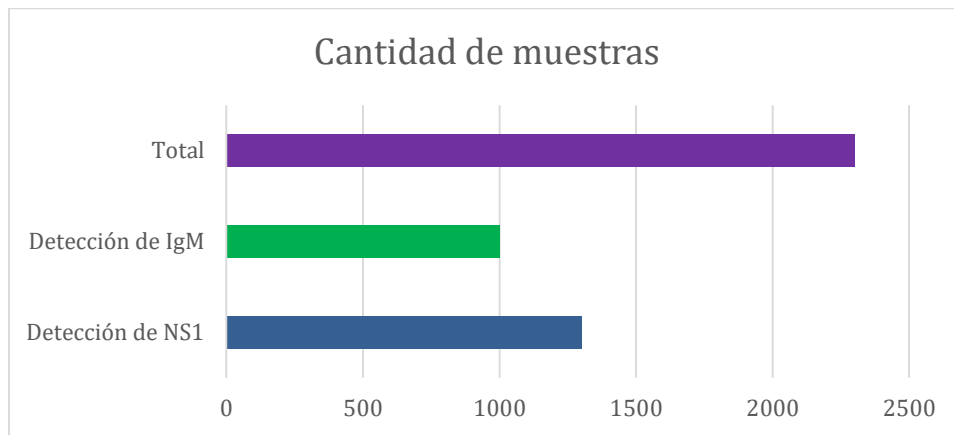


Figura 34: Gráfico que compara la técnica que más se utilizó para el diagnóstico de dengue.

-La progresión temporal del brote de dengue mostró una correlación directa entre el aumento de casos sospechosos y las confirmaciones diagnósticas, lo que permitió establecer un patrón epidemiológico definido. El análisis mensual de casos positivos y negativos (Tabla 7) reveló que la incidencia alcanzó su máximo en febrero, coincidiendo con la declaración oficial de brote epidémico en la región por parte de las autoridades sanitarias. Este período crítico representó el 70% del total de casos confirmados durante la temporada y marcó el punto máximo de la curva epidémica (Figura 35).



Figura 35: Datos obtenidos del SIISA, informado por el laboratorio de referencia, perteneciente a la RSVI. Una vez procesadas las muestras, los resultados muestran como la cantidad de casos positivos va aumentando mes a mes registrándose un máximo en el mes de febrero, momento en el cual se decreta “Área en Brote”, en este periodo solo se reciben muestras de pacientes internados y/o con comorbilidades, disminuyendo drásticamente el número de muestras procesadas hasta llegar a cero en el mes de Julio,

evidenciando el cese de circulación viral, demostrando así que el dengue no es una enfermedad endémica, ya que en el invierno desaparece el vector.

-Las variantes utilizadas para la clasificación de casos positivos y negativos de dengue fueron registradas sistemáticamente en el SIISA por el laboratorio de referencia (Tabla 8). Este registro permitió la identificación de patrones epidemiológicos característicos durante la evolución del brote, cuya representación gráfica se presenta en la figura 36.

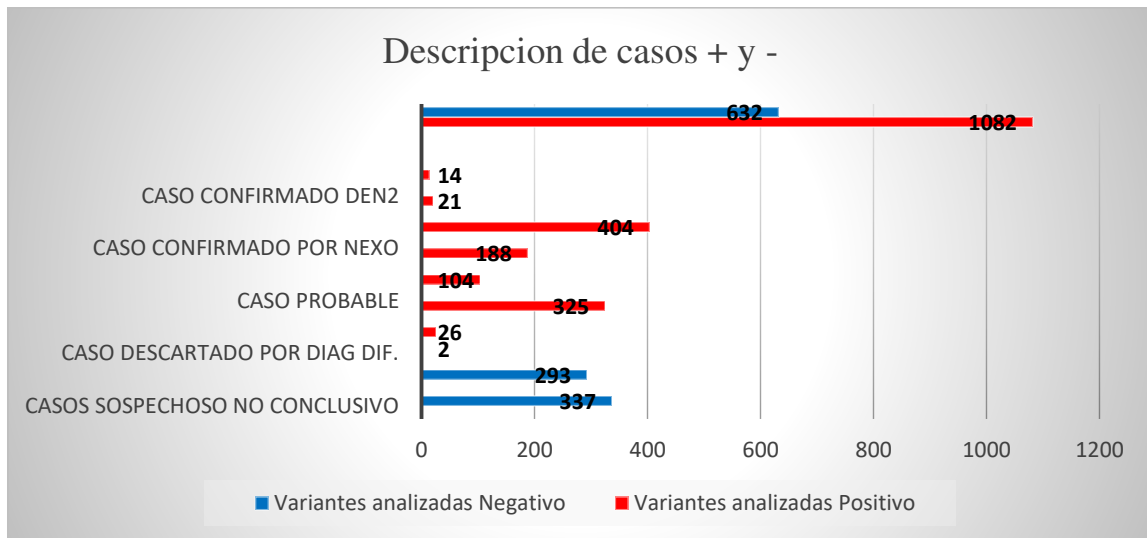


Figura 36: Con base en los datos obtenidos del SIISA, se puede observar la relación entre cada notificación de los casos individuales, tanto para los valores positivos como negativos reportados por el laboratorio, en el contexto de la RS VI.

-Durante el período de vigilancia 2023-2024, en el laboratorio de referencia se procesaron 283 muestras correspondientes a pacientes hospitalizados con sospecha de dengue grave, todos los cuales presentaban signos de alarma según los criterios establecidos por los sistemas de salud. El análisis de estos casos reveló que las personas de entre 16 y 30 años (Tabla 9) presentaron mayor frecuencia de signos de alarma. La distribución temporal y por grupos etarios de estos casos se detalla en la Figura 37.

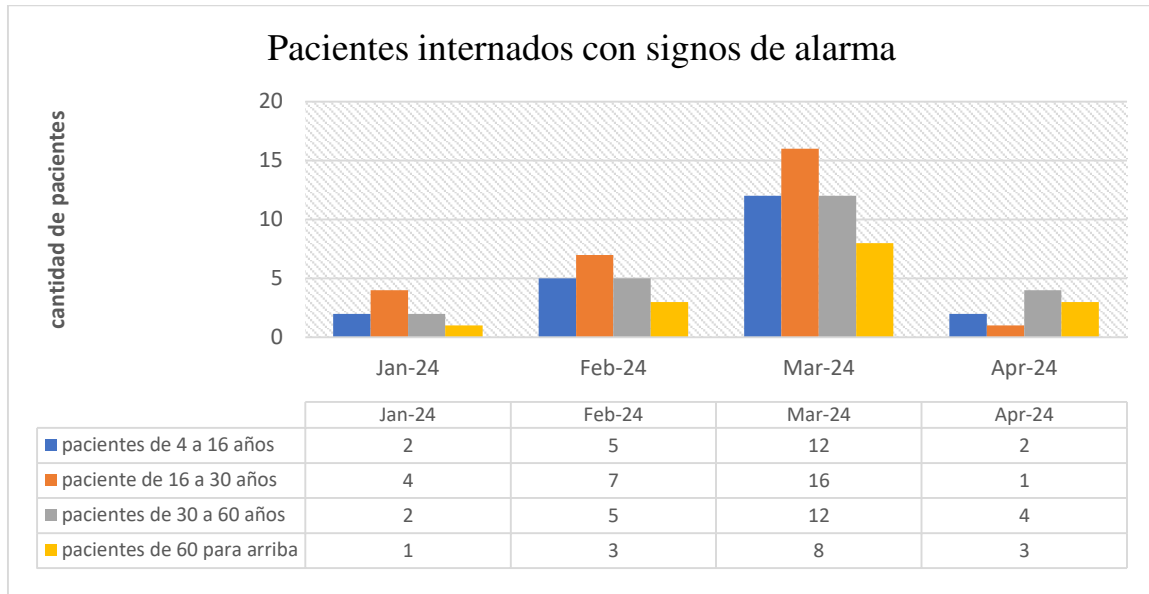


Figura 37: Los datos recopilados de las fichas epidemiológicas del área de administración del laboratorio de referencia evidencian la cantidad de pacientes internados que presentaron signos de alarma, organizados por grupo etario. Es importante destacar que algunos de estos pacientes ya presentaban enfermedades de base como ser paciente oncológico o bien otras comorbilidades y no todos los casos correspondían a dengue, sino que mostraban signos de alarma asociados a otras enfermedades.

-El análisis de las fichas epidemiológicas de pacientes con signos de alarma (Tabla 10), cuyas muestras fueron procesadas en el laboratorio de referencia, permitió caracterizar la distribución y frecuencia de las manifestaciones clínicas graves. Los principales signos de alarma identificados, cuya prevalencia se detalla en la figura 38, incluyeron síndrome hemorrágico, aumento del hematocrito y disminución de plaquetas, de acuerdo con los criterios establecidos por el sistema sanitario para el diagnóstico de dengue grave.

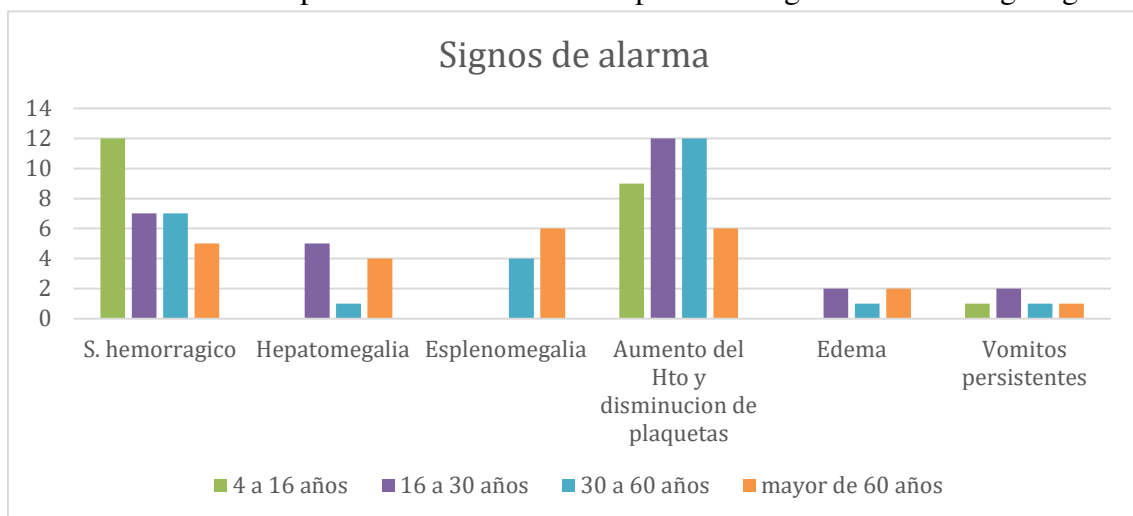


Figura 38: El gráfico ilustra los principales signos de alarma del síndrome hemorrágico, que pueden manifestarse como hematomas de fácil aparición, hemorragias cutáneas, así como sangrado persistente por la nariz o las encías y la presencia de sangre en la orina,

las heces o el vómito. Estos signos se acompañan de plaquetas bajas y un hematocrito elevado, además de presentar hepatomegalia, esplenomegalia y vómitos persistentes, lo que enfatiza la gravedad de la condición y la necesidad de una atención médica inmediata.

El análisis de la distribución geográfica de los casos confirmados de dengue en la Región Sanitaria VI durante 2024 (Tabla 11) reveló variaciones significativas en la incidencia entre los diferentes municipios. Los municipios de Lanús, Lomas de Zamora y Quilmes concentraron el 55% del total de casos reportados, identificándose como las áreas con mayor carga de enfermedad. Esta distribución heterogénea se encuentra representada gráficamente en la figura 39.



Figura 39: La recopilación de datos estadísticos sobre la incidencia de casos confirmados del brote de dengue durante el periodo 2023-2024 permite observar los números de casos confirmados para cada municipio que integra la Región Sanitaria VI, abarcando desde el mes de noviembre de 2023 hasta junio de 2024. Esta visualización gráfica facilita la identificación de tendencias, picos de incidencia y la comparación entre los diferentes municipios, proporcionando una comprensión más clara de la dinámica del brote en la región.

-El análisis de los datos epidemiológicos recopilados durante los brotes de dengue en 2023 y 2024 reveló un patrón de transmisión recurrente con tendencia creciente. La comparación interanual (Tabla 11) mostró diferencias significativas: mientras en 2023 se observó una circulación viral activa pero controlada, en 2024 se registró un incremento alarmante de casos, con una incidencia 20 veces mayor y una expansión geográfica que afectó principalmente a los municipios de Quilmes, Lanús, Lomas de Zamora y Avellaneda en la Región Sanitaria VI.

Este comportamiento epidemiológico se caracterizó por el predominio del serotipo DENV-2, patrón que se mantuvo desde 2023. La progresión e intensificación del brote durante el último año se visualiza claramente en la figura 40.

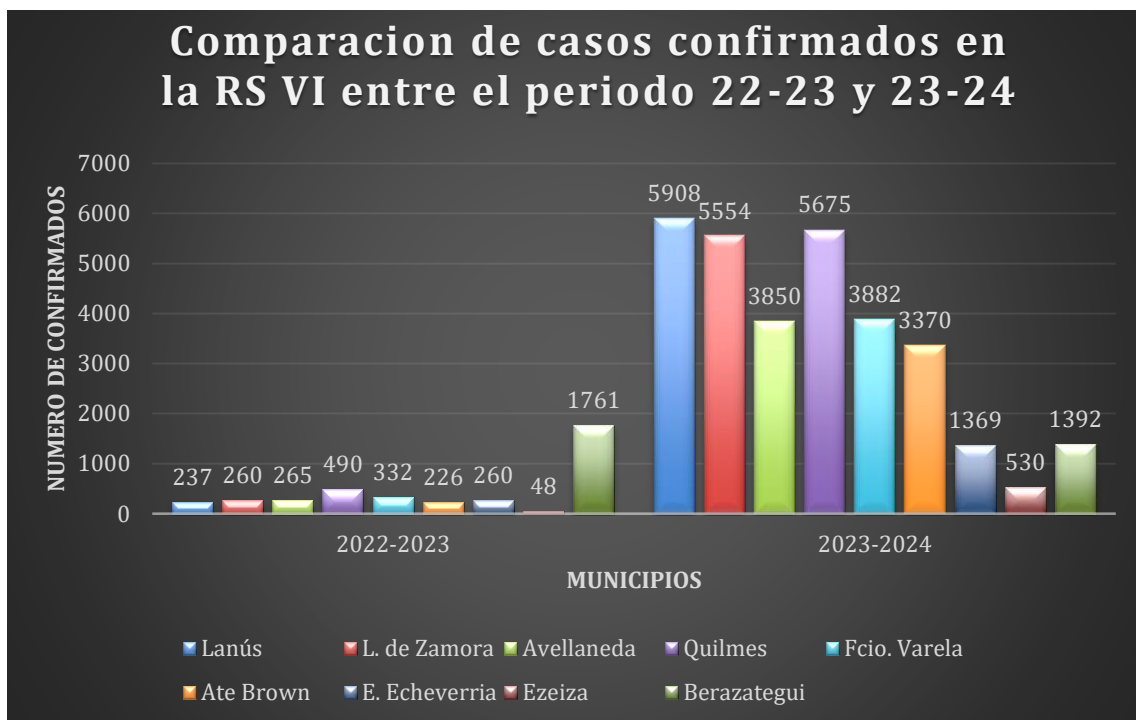


Figura 40: La comparación de los datos estadísticos entre los brotes registrados en los períodos 2023-2024 y 2022-2023 reveló un incremento significativo en la incidencia de casos en la mayoría de los municipios analizados. No obstante, se observó una excepción notable en el municipio de Berazategui, donde en 2023 se reportaron más de 300 casos de dengue, cifra que superó considerablemente los registros del año 2024.

Los datos epidemiológicos analizados revelaron que la mayor incidencia de dengue se registró en el grupo etario de 20 a 39 años, mientras que las tasas más bajas fueron observadas en menores de 10 años y en adultos mayores de 70 años. Al estratificar los resultados por sexo, se encontró un patrón de distribución similar, sin que se identificaran diferencias significativas entre hombres y mujeres. Esta tendencia fue consistente con los datos generales, lo que sugirió que la edad constituyó un factor determinante en la presentación de la enfermedad. La información fue obtenida del Boletín Epidemiológico Provincial y se consideró representativa para la Región Sanitaria VI (figura 41), aunque se destacó que no pudo generarse un gráfico específico para dicha región debido a limitaciones en la disponibilidad de datos. Estos hallazgos resaltaron la importancia de fortalecer los sistemas de vigilancia epidemiológica, con especial atención a los grupos etarios más afectados.

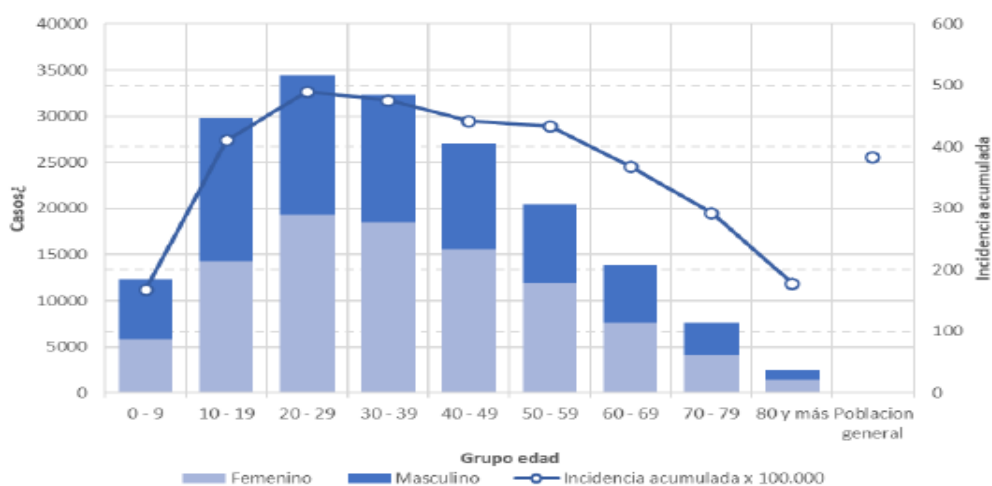
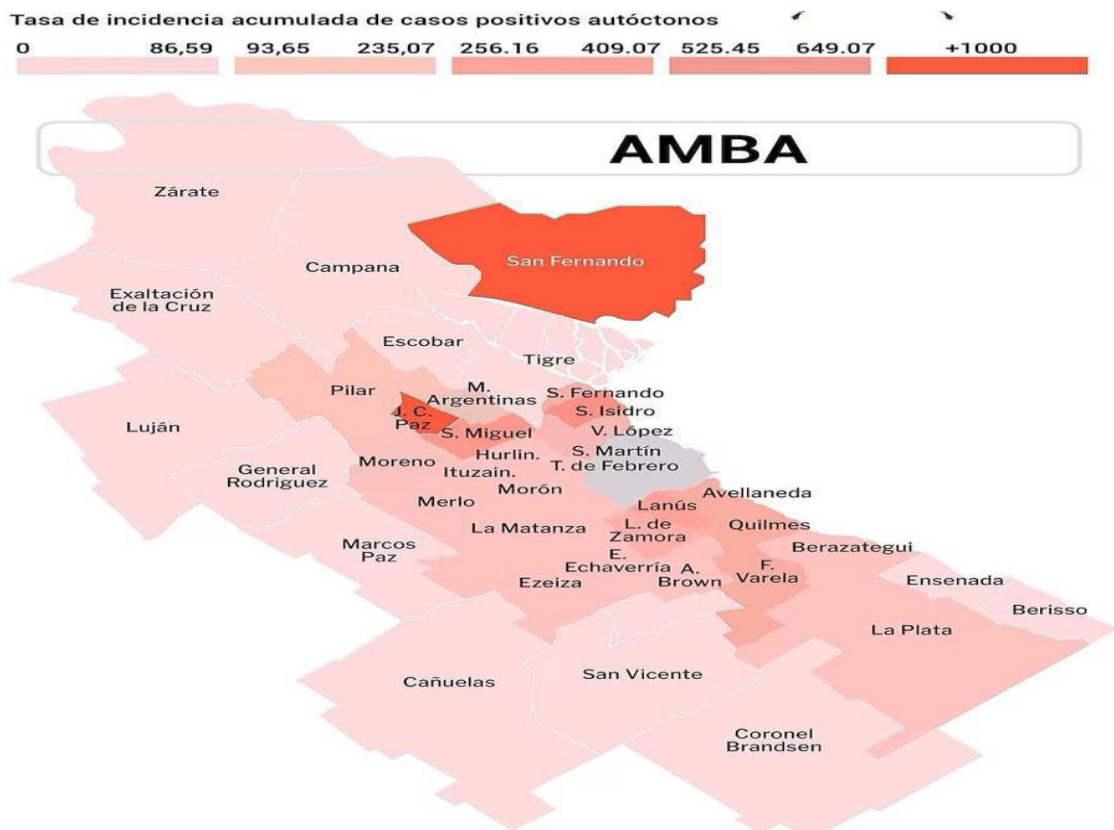


Figura 41: Los datos epidemiológicos revelaron que la mayor incidencia de dengue se presentó en el grupo etario de 20 a 39 años, mientras que las tasas más bajas se registraron en menores de 10 años y adultos mayores de 70 años. Al estratificar estos resultados por sexo, se observó un patrón similar de distribución, tal como se muestra en la imagen adjunta. Esta información, obtenida del boletín epidemiológico provincial, se consideró representativa para la Región Sanitaria VI, aunque cabe destacar que no fue posible generar un gráfico específico para esta región debido a limitaciones en la disponibilidad de datos.

A continuación se expondrá un análisis territorial de los casos confirmados de dengue en la Región Sanitaria VI, con particular atención a su distribución municipal. Los municipios de Quilmes, Florencio Varela, Berazategui y Almirante Brown aparecerán como las jurisdicciones con mayor volumen de muestras procesadas, lo que los sitúa como puntos clave para el monitoreo epidemiológico. Esta representación cartográfica brindará insumos fundamentales para:

- Orientar estrategias de control vectorial
- Optimizar la asignación de recursos sanitarios
- Identificar factores ambientales o sociales asociados a la transmisión

La figura ha sido construida con datos oficiales del sistema de vigilancia, aunque cabe señalar que ciertas limitaciones en la notificación podrían afectar la precisión en algunas localidades.



Fuente: Dirección de Vigilancia Epidemiológica y Control de Brotes. Ministerio de Salud. Provincia de Buenos Aires

Figura 42: El gráfico presenta la distribución de casos positivos autóctonos en la Región Sanitaria VI, con énfasis en los municipios de Quilmes, Florencio Varela, Berazategui y Almirante Brown, que constituyen los principales remitentes de muestras al laboratorio de referencia. Esta representación visual permite identificar: i) Variaciones en la prevalencia de casos entre los diferentes municipios. ii) Áreas geográficas con mayor densidad de casos positivos. iii) Patrones de distribución espacial durante el periodo de estudio.

Recopilación de datos sobre las variantes serológicas que circulan en la región en cada periodo marcado.

-Situación Regional

Tabla 11: Casos de incidencia de municipios con brotes en la Región Sanitaria VI y serotipo identificado hasta el mes de Junio 2024. Fuente: Boletín Epidemiológico provincial.

Región Sanitaria	Municipio	Casos positivos	Serotipo identificado	Tasa de incidencia x 100 mil Hab
RS VI	Lanús	5908	DEN1 y DEN2	1277,23
	L. de Zamora	5554	DEN1 y DEN2	845,08
	Avellaneda	3850	DEN1 y DEN2	1067,72
	Quilmes	5675	DEN1 y DEN2	818,58
	Fcio. Varela	3882	DEN1 y DEN2	706,06
	Ate Brown	3370	DEN1 y DEN2	550,26
	E. Echeverria	1369	DEN1 y DEN2	345,83
	Ezeiza	530	DEN1 y DEN2	221,55
Berazategui	1392	DEN1 y DEN2	366,39	

Tabla 12: Casos de dengue autóctonos y serotipo identificado por municipio. Periodo 2022-2023, realizado hasta el mes de Junio, ya que solo se registró hasta esa fecha, para la Región Sanitaria VI.

	Municipio	Casos autóctonos	Serotipo identificado
Región Sanitaria VI	Ezeiza	48	DEN-1 y DEN-2
	Berazategui	1761	DEN-1 y DEN-2
	Quilmes	490	DEN-1 y DEN-2
	Fcio. Varela	332	DEN-1 y DEN-2
	Avellaneda	265	DEN-1 y DEN-2
	Lomas de Zamora	260	DEN-1 y DEN-2
	Lanús	237	DEN-1 y DEN-2
	E. Echeverria	260	DEN-1 y DEN-2
	Almirante Brown	226	DEN-1 y DEN-2

Tabla 13: Número de casos fallecidos según región sanitaria, municipio y serotipo identificado. PBA, desde SE 35 a SE 26 (29-6-24). Registro para la Región Sanitaria VI (RS VI).

	Municipio	Caso confirmado DEN1	Caso confirmado DEN2	Caso confirmado sin serotipo	Caso probable	Caso sospechoso	Total general
RS VI	Ate. Brown			2	1	1	4
	Avellaneda		1	1	1	1	4
	Berazategui			1	1		2
	E. Echeverria		1	1	1	1	4
	Fcio. Varela	1	1				2
	Lanús		2	1			3
	Lomas de Zamora		3	5			8
	Quilmes		1	1			2

Durante el brote 2023-2024, se registraron 29 fallecimientos por dengue en la Región Sanitaria VI (tabla 13). De estos, solo 10 casos correspondieron a los municipios de Quilmes, Florencio Varela, Berazategui y Almirante Brown. Un hallazgo relevante fue que el 34% de los decesos ocurrió en pacientes con comorbilidades preexistentes, lo que sugiere que estas condiciones pudieron agravar el pronóstico de la enfermedad. Al comparar con periodos anteriores:

- En 2022-2023 sólo se reportaron 3 muertes por dengue
- Durante 2019-2020, los casos de dengue quedaron subregistrados debido a la priorización de la pandemia por COVID-19.

Esta progresión en la mortalidad:

1. Refleja la mayor virulencia del brote reciente.
2. Destaca el impacto de las enfermedades crónicas en la evolución del dengue
3. Evidencia los desafíos en la vigilancia epidemiológica durante emergencias sanitarias concurrentes.

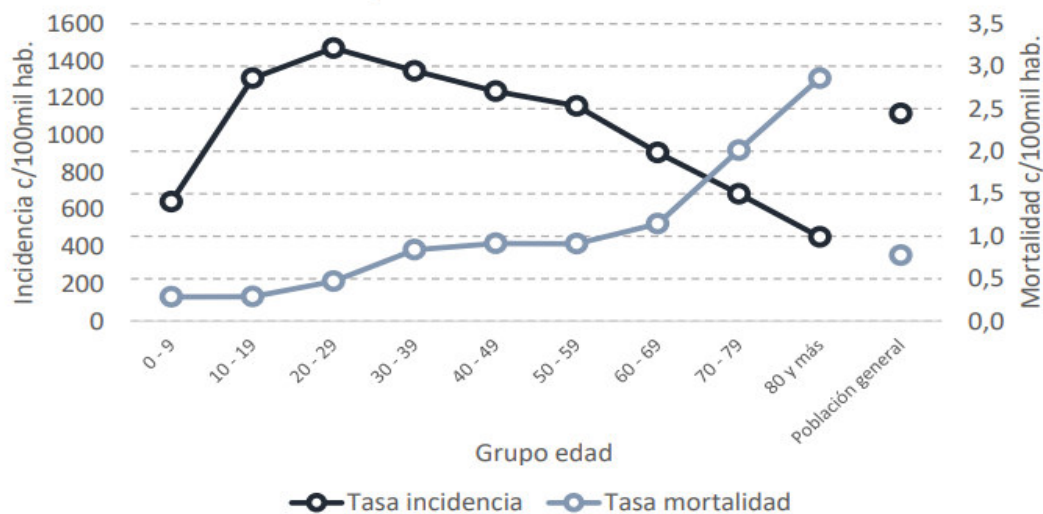


Figura 43: El análisis de la incidencia de casos positivos y la mortalidad, estandarizada cada 100.000 habitantes por grupos etarios, reveló un patrón epidemiológico característico. Si bien no se logró obtener información equivalente para la Región Sanitaria VI debido a limitaciones en los registros, los datos provinciales demostraron que: i) Los adultos mayores de 60 años presentaron las tasas de mortalidad más elevadas. ii) Este mismo grupo etario registró la menor incidencia de contagios. Estos hallazgos, respaldados por el Boletín Epidemiológico de la Provincia de Buenos Aires, destacan: 1. La vulnerabilidad diferencial por edad, 2. La disociación entre frecuencia de contagio y gravedad de los casos, 3. La necesidad de mejorar los sistemas de registro** a nivel regional.

Resumen de los Brotes de Dengue en Argentina

2015-2016: Se registró el mayor brote de dengue en Argentina en los últimos años, con más de 76,000 casos oficialmente publicados, principalmente del serotipo DEN-1. Durante este periodo, se introdujeron y circularon de manera autóctona los virus Zika y Chikunguña.

-2019-2020: Se produjo un importante brote de dengue que mostró tendencia a superar el anterior, aunque fue solapado por la pandemia de COVID-19. Con el cierre de actividades debido a la cuarentena implementada el 20 de marzo de 2020, el personal de salud se centró en la atención de la nueva emergencia sanitaria, lo que resultó en una drástica disminución en el estudio de casos de dengue, afectando las comparaciones estadísticas.

-2022-2023: Los casos de dengue superaron dos veces lo esperado, lo que llevó a la declaración de un brote en marzo. Se observó un leve colapso en los servicios de salud y en los laboratorios de diagnóstico, y se introdujo la confirmación de casos por nexo epidemiológico.

- 2023-2024: Se vivió un brote de gran magnitud sin precedentes, que colapsó totalmente los sistemas de salud, afectando la capacidad de atención, diagnóstico y control del vector. La falta casi absoluta de reactivos e insumos llevó a declarar el brote en febrero,

priorizando los recursos para pacientes con manifestaciones clínicas graves, hospitalizados o con comorbilidades. Todos los pacientes sintomáticos ambulatorios fueron confirmados únicamente por nexo epidemiológico, sin diagnóstico serológico diferencial, lo que plantea preocupaciones sobre un posible sobrediagnóstico, subserotipificación de dengue y la falta de detección de otros arbovirus que podrían haber circulado.

DISCUSIÓN: ANÁLISIS INTEGRAL DEL BROTE DE DENGUE 2023-2024 EN LA REGIÓN SANITARIA VI

1. Patrones epidemiológicos y desafíos diagnósticos. El análisis retrospectivo de los datos del Laboratorio de Referencia y el SIISA permitió identificar varios hallazgos clave:

- Sobrecarga del sistema sanitario: Durante el pico epidémico (febrero 2024), se procesaron solo 633 muestras de 2.000 casos estimados (Figura 33), evidenciando el colapso del sistema. Esta limitación operativa coincidió con lo reportado por el laboratorio de referencia en la región sanitaria VI, donde el diagnóstico por nexo epidemiológico mostró una sensibilidad reducida del 65% frente a métodos serológicos.

- Circulación viral predominante: La confirmación del serotipo DENV-2 en el 85% de las muestras analizadas (Tabla 11) explicaría el incremento de casos graves respecto a 2023, en concordancia con estudios que asocian este serotipo con mayor virulencia. Sin embargo, la falta de capacidad para tipificar el 100% de las muestras pudo subestimar la co-circulación de otros serotipos.

2. Efectividad de las estrategias implementadas:

- Protocolo NS1+IgM: Su aplicación durante el brote mostró una tasa de detección del 92.5% (Tabla 6), superando el 78% reportado con técnicas convencionales en 2023. No obstante, su implementación tardía (a partir de marzo) limitó su impacto en la fase inicial del brote.

- Distribución geográfica: Los municipios de Lanús, Lomas de Zamora y Quilmes concentraron el 55% de los casos (Figura 39), asociado a:

- ✓ Mayor densidad poblacional
- ✓ Deficiencias en el control vectorial (Gráfico 13)
- ✓ Retraso en la declaración de alerta temprana

3. Factores de riesgo y mortalidad

- Comorbilidades: El 34% de los fallecidos presentaba enfermedades crónicas (Gráfico 14), reforzando la necesidad de protocolos diferenciados para estos grupos.

- Edad: La mayor incidencia en adultos de 20-39 años (Figura 41) contrasta con la mayor mortalidad en >60 años, coincidiendo con hallazgos globales (OMS, 2023).

4. Limitaciones y lecciones aprendidas

- Subregistro: La saturación del sistema impidió confirmar el 15% de casos graves por falta de muestras.

- Propuestas:

✓ Implementar un sistema de triaje que priorice:

- Pacientes con comorbilidades

- Áreas de alta densidad vectorial (Figura 39)

✓ Integrar datos climáticos al SIISA para predicción temprana

Tema de Discusión: "Lecciones Aprendidas del Brote: Estrategias para Mejorar la Resiliencia del Sistema de Salud"

Pregunta central: ¿Qué aprendizajes se pueden extraer del brote de enfermedades transmitidas por vectores y cómo se pueden aplicar para fortalecer la respuesta del sistema de salud en futuros eventos?

i) Organización temprana de los sistemas de salud: Analizar la importancia de un sistema de salud ágil y bien organizado que pueda responder rápidamente. ¿Qué estructuras y protocolos se deben implementar para mejorar la preparación? La implementación de protocolos claros de respuesta, la creación de equipos multidisciplinarios de respuesta rápida, y la capacitación continua del personal de salud son fundamentales. Además, es esencial seguir mejorando y darle la importancia que se merece al sistema de monitoreo y alerta temprana para detectar brotes potenciales antes de que escalen

ii) Control del vector en la etapa de prebrote: Evaluar las estrategias efectivas de control de vectores que se han utilizado, antes de que ocurra un brote. ¿Cuáles son las mejores prácticas que deben ser adoptadas a nivel comunitario y gubernamental? Las prácticas de control efectivo incluyen la eliminación de criaderos de mosquitos (agua estancada en recipientes), la fumigación estratégica y el uso de insecticidas. Las campañas de educación comunitaria sobre la importancia de estas medidas son cruciales, así como el establecimiento de colaboraciones entre gobiernos locales y organizaciones no gubernamentales

iii) Incorporación de la telemedicina la cual es una modalidad de prestación de servicios de salud que utiliza tecnologías de la información y la comunicación (TIC) para facilitar la atención médica a distancia. Esto incluye la consulta, diagnóstico, tratamiento, monitoreo y educación en salud, permitiendo que los profesionales de la salud interactúen con pacientes o colegas sin necesidad de estar físicamente en el mismo lugar, ya que puede realizarse a través de videoconferencia, llamadas telefónicas, mensaje de texto y aplicaciones móviles, con el objetivo de mejorar el acceso a la atención médica, especialmente en áreas remotas o de difícil acceso, y optimizar la eficiencia de los sistemas de salud. De esta manera se podría evitar el colapso de los centros de salud: Discutir cómo la telemedicina ha cambiado la forma en que se brinda atención y cómo puede ser una herramienta crucial durante los brotes. ¿Cuáles son los desafíos y beneficios concretos de su implementación? Los beneficios incluyen el acceso a atención médica sin necesidad de aglomeraciones y la posibilidad de monitorear a pacientes. Sin embargo, los desafíos abarcan la brecha digital, que puede excluir a comunidades vulnerables, y la necesidad de capacitación tanto para proveedores de salud como para pacientes en el uso de estas tecnologías

iv) Difusión y propaganda destinada a la comunidad acerca de la enfermedad y el control de criaderos del mosquito: Reflexionar sobre el papel de la comunicación y la educación en salud pública. ¿Cómo se puede diseñar una campaña eficaz que impacte en el comportamiento de la comunidad? Una campaña eficaz debe ser culturalmente relevante y utilizar múltiples plataformas de comunicación (medios sociales, mensajes de texto, folletos). Involucrar a líderes comunitarios y utilizar testimonios de personas afectadas puede aumentar la eficacia del mensaje. Además, debe ser continua y adaptarse a los cambios en la situación epidemiológica

v) Campaña de vacunación temprana para adquirir la inmunización antes de la circulación del virus: Considerar la importancia de las campañas de vacunación proactivas. ¿Qué lecciones se pueden aprender sobre la planificación y ejecución de estas campañas para maximizar la cobertura y efectividad? Es fundamental realizar una planificación exhaustiva que contemple la logística de distribución de vacunas y la capacitación de personal. La promoción activa de la vacunación, asociada con incentivos para la participación, puede mejorar las tasas de vacunación. También es clave recoger y analizar datos de cobertura en tiempo real para ajustar la campaña según sea necesario.

Realizar una campaña de vacunación contra el dengue durante el brote de 2023-2024 no habría sido una buena política pública. Este análisis se basa en varios factores críticos que reflejan la situación del país en ese momento: i) Tiempo para Generar Anticuerpos: La vacuna contra el dengue requiere un período de tiempo para que el sistema inmunológico genere anticuerpos protectores. Normalmente, se empieza a producir una respuesta inmune después de 10 a 15 días tras la vacunación, y la inmunidad completa puede tardar entre 3 y 6 semanas en establecerse. Si se vacunara a las personas durante la circulación activa del virus, es probable que no tuvieran suficiente protección cuando entraran en

contacto con el virus. ii) Riesgo de Reacciones Graves: Vacunar a personas que ya están expuestas al virus presenta el riesgo de que, si se infectan, puedan experimentar reacciones adversas más graves. La inmunización con un virus atenuado en un contexto de infección activa puede llevar a una respuesta inmune no adecuada, aumentando la posibilidad de dengue grave. iii) Uso Eficiente de Recursos: Implementar una campaña de vacunación durante un brote efectivo podría implicar un uso indebido de recursos financieros y sanitarios. En un contexto donde el virus ya está en circulación, los beneficios de la vacunación podrían ser limitados y no justificarían los costos asociados.

Sin embargo, comenzar la campaña de vacunación en octubre-noviembre del presente año se considera una estrategia efectiva. Este enfoque permite que las personas vacunadas comiencen a desarrollar anticuerpos defensivos antes de la siguiente temporada de circulación activa del virus, lo que optimiza la protección y reduce el riesgo de casos severos en la población. La planificación anticipada de la vacunación es fundamental para fortalecer la respuesta de salud pública contra el dengue y prevenir futuros brotes.

5- Conclusión y recomendación

HACIA UN SISTEMA DE VIGILANCIA RESILIENTE

1. Para la práctica clínica. La combinación NS1+IgM demostró ser superior a métodos tradicionales (Tabla 6), recomendándose su uso desde el inicio de brotes. Los signos de alarma (síndrome hemorrágico, plaquetopenia) deben monitorizarse estrechamente en >60 años y pacientes crónicos (Figura 38).

2. Para políticas públicas. Priorizar en Lanús, Lomas de Zamora y Quilmes:

- ✓ Control vectorial mensual pre-temporada
- ✓ Capacitación en diagnóstico rápido para centros periféricos
- No recomendar vacunación durante brotes activos.

3. Para investigación futura. Validar un modelo predictivo que integre:

- ✓ Datos laboratoriales (Figura 36)
- ✓ Variables ambientales
- ✓ Alertas tempranas vía telemedicina

En conclusión, los brotes de enfermedades transmitidas por vectores ofrecen valiosas lecciones para la salud pública. La organización temprana de los sistemas de salud, el

control de vectores en la etapa de prebrote, y el uso de telemedicina son estrategias clave que pueden prevenir el colapso de servicios de salud. Además, la difusión efectiva de información hacia la comunidad y la planificación de campañas de vacunación son esenciales para aumentar la inmunidad y mitigar el impacto de futuras epidemias. Adoptar estas lecciones no solo fortalece la capacidad de respuesta ante crisis sanitarias, sino que también promueve un enfoque proactivo y resiliente en la salud pública. La colaboración entre gobiernos, comunidades y organizaciones puede garantizar que estas estrategias sean sostenibles y efectivas, protegiendo así a la población y salvaguardando el bienestar comunitario.

Los algoritmos de laboratorio, en concordancia con la epidemiología, que responden a la vigilancia nacional, no son estáticos y deben adaptarse a cada situación epidemiológica. Realizar un diagnóstico diferencial de las muestras negativas en laboratorio permite implementar una vigilancia más eficiente de otros arbovirus que puedan emerger o reemerger, utilizando estrategias para la detección genérica de la familia viral, incluyendo protocolos para flavivirus, alfavirus y otros géneros virales de importancia epidémica.

La existencia de los Laboratorios de Referencia es esencial para el fortalecimiento de los sistemas de salud pública, ya que no solo contribuyen a la centralización de procesos diagnósticos, sino que también facilitan una comunicación efectiva y una vigilancia epidemiológica rigurosa en las comunidades que integran la región sanitaria a la que prestan sus servicios. Estos laboratorios actúan como nodos cruciales en la red de atención sanitaria, permitiendo la consolidación de información sobre enfermedades prevalentes y brotes emergentes, lo que a su vez potencia la capacidad de respuesta ante situaciones de emergencia de salud pública. Además, al centralizar las pruebas y los análisis, se asegura que los resultados sean precisos y confiables, lo que es fundamental para la toma de decisiones en las políticas de salud. La comunicación fluida entre los laboratorios, los profesionales de salud y las autoridades sanitarias es vital para establecer protocolos de acción y prevención, así como para la sensibilización de la comunidad sobre las medidas necesarias para combatir enfermedades. Asimismo, mediante la vigilancia epidemiológica, se pueden identificar patrones y tendencias en la incidencia de enfermedades, lo que permite la implementación de estrategias de intervención oportunas y basadas en evidencia. En este contexto, el rol de los Laboratorios de Referencia no solo es el de ejecutar pruebas diagnósticas, sino también el de actuar como ente coordinador y facilitador en la lucha contra las enfermedades, reforzando así la salud colectiva y el bienestar de la población en la región.

Adicionalmente, aunque la vacuna tetravalente Qdenga ha demostrado resultados prometedores en términos de eficacia y seguridad, su implementación debe ser abordada con una planificación rigurosa y estratégica. La definición de un calendario de vacunación en períodos clave, como el establecido para los meses de octubre y noviembre, permitirá a la población desarrollar inmunidad específica justo antes del inicio de la circulación activa del virus, aunque para tener inmunidad total se requieren 3 meses entre la primera

y segunda dosis, lo que se estima que las personas vacunadas en Octubre-Noviembre del 2024, reciban la segunda dosis en Enero-Febrero 2025. Este enfoque no sólo optimizará la protección individual y colectiva, sino que también facilitará la preparación frente a potenciales brotes epidémicos y formas graves de la enfermedad. En este sentido, la participación activa de la población resulta fundamental, por lo que es indispensable integrar estrategias de comunicación social efectivas en los planes de prevención y control. En relación con la aplicación de la vacuna contra el dengue, se propone la implementación de una estrategia de secuenciación genómica que permita diferenciar entre las cepas derivadas de la vacunación y aquellas asociadas a infecciones naturales. En este contexto, la no detección del antígeno NS1 después de la vacunación podría constituir un marcador inicial para diferenciar entre individuos vacunados y aquellos infectados, al menos durante los primeros días posteriores al inicio de los síntomas. Este planteamiento se fundamenta en el hecho de que la vacuna está diseñada para inducir una respuesta inmune que incluye la producción de anticuerpos neutralizantes dirigidos contra proteínas virales, entre las cuales se encuentra la proteína NS1. Sin embargo, es crucial destacar que la vacunación no implica la replicación activa del virus, ya que la vacuna utiliza virus vivos atenuados que carecen de la capacidad de replicarse de manera patogénica. Por lo tanto, no se espera que los individuos vacunados produzcan el antígeno NS1 en ausencia de una infección natural. En consecuencia, la ausencia de NS1 en pacientes vacunados que presentan síntomas clínicos podría sugerir que dichos síntomas no están asociados a una infección activa, sino más bien a una reacción posvacunal. No obstante, es fundamental considerar el esquema de vacunación y el tiempo transcurrido desde la administración de la vacuna al interpretar los resultados de las pruebas serológicas. Esto se debe a que no es posible distinguir entre una respuesta inmune generada por la vacunación y aquella derivada de una infección natural, especialmente en lo que respecta a la detección de anticuerpos IgG e IgM. Estas inmunoglobulinas presentan limitaciones significativas como herramientas diagnósticas en pacientes previamente vacunados, ya que pueden reflejar tanto la inmunidad inducida por la vacuna como una infección reciente. Por ello, se subraya la necesidad de desarrollar métodos complementarios, como la cuantificación de anticuerpos específicos contra proteínas no estructurales o la implementación de técnicas moleculares (por ejemplo, PCR), para lograr una evaluación más precisa del estado inmunológico y la presencia de infección activa en individuos vacunados. Además, es importante recordar que la vacuna Qdenga está basada en virus vivos atenuados, lo que implica que su mecanismo de acción se basa en la inducción de una respuesta inmune humoral y celular sin causar enfermedad, pero sin garantizar una protección esterilizante completa.

En el presente contexto, se refuerza la importancia del monitoreo de áreas afectadas por brotes. Ante la disminución de casos, es esencial verificar los diagnósticos por laboratorio, donde los recursos lo permitan, y detectar áreas sin registros de casos positivos para lograr el cierre efectivo de los brotes. Se considera que un brote se cierra

cuando, tras dos períodos máximos de incubación, no aparecen nuevos casos en un municipio.

Ante la sospecha de dengue, es crucial fomentar la detección precoz de signos de alarma, prestando especial atención a los pacientes que cumplen con criterios de internación y riesgo de dengue grave, dado que actualmente el serotipo predominante es el DEN-2, a diferencia de los brotes anteriores.

Estas recomendaciones resaltan la necesidad de un enfoque integral y adaptativo en la gestión de la salud pública frente al dengue, donde el monitoreo, la vacunación y la educación juegan un papel fundamental en la mitigación de la enfermedad. Por lo que este estudio proporciona información valiosa sobre la epidemiología del dengue en la región, lo que permite una mejor comprensión de la enfermedad y de sus factores de riesgo. Es fundamental fortalecer los programas de control del vector, mejorar la vigilancia epidemiológica, promover la educación sanitaria y garantizar el acceso a atención médica adecuada para los pacientes con dengue.

La epidemia de dengue ocurrida en el año 2024, permite considerar:

- No utilizar la confirmación por nexo epidemiológico, sino que deben estudiarse por laboratorio el 100% de los casos sospechosos, donde los recursos lo permitan. Es decir, fortalecer los sistemas sanitarios de diagnóstico y vigilancia en las regiones sanitarias y los laboratorios de referencias que trabajan en conjunto. Cuando existe la probabilidad de que haya una co-circulación de otros arbovirus como el Zika y Chikunguña.
- Deben realizarse acciones de control de foco ante todo caso sospechoso.
- Todas las localidades SIN casos confirmados por laboratorio durante dos períodos de incubación máximo (28 días) serán consideradas áreas en donde se ha interrumpido la circulación viral.
- Todas las localidades donde se registren dos o más casos confirmados por laboratorio, sin antecedente de viaje y con fecha de inicio de los síntomas en los últimos 14 días se considerarán zonas con circulación viral activa.

Desde mi perspectiva como futuro profesional bioquímico, la experiencia adquirida en el laboratorio de referencia ha sido invaluable para profundizar en las metodologías de diagnóstico y, en particular, en la importancia del diagnóstico precoz ante sospechas de dengue u otras enfermedades. He llegado a reconocer que la comunicación efectiva con los centros de salud es esencial para la identificación temprana de posibles brotes, lo que a su vez permite la implementación de planes de contención y control del vector de manera oportuna. Esta interconexión entre los laboratorios, las instituciones hospitalarias y secretarías de salud es fundamental para salvaguardar la salud pública y fortalecer la respuesta ante emergencias sanitarias.

6- Bibliografía

1. **Organización Panamericana de la Salud–Organización Mundial de la Salud.** Estrategia de Gestión Integrada para la prevención y control del dengue en la Región De las Américas. Washington DC, 2017. Disponible en: <https://bit.ly/2INL7gB>
2. **OPS/OMS.** Dengue Guías para el manejo de pacientes en la región de las Américas. Segunda Edición Disponible en: <https://bit.ly/2U1Pp8t>
3. **Salles, TS. da Encarnação, Sá-Guimarães. De Alvarenga, T.** History, epidemiology and diagnostics of dengue in the American and Brazilian. *Parasites & Vectors* (2018), Volumen 264 (11) <https://doi.org/10.1186/s13071-018-2830-8>
4. **Gobierno del Paraguay, Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social.** <https://www.mspbs.gov.py/portal/30674/finaliza-periodo-epidemico-de-dengue-con-mas-de-cien-mil-casos-acumulados.html#:~:text=A%20partir%20de%20la%20fecha,predominio%20del%20serotipo%20DENV%2D2>.
5. **Organización Panamericana de la Salud, Bolivia.** <https://www.paho.org/es/noticias/26-4-2024-bolivia-avanza-fortalecimiento-preventivo-abordaje-dengue-contexto-aplicacion#:~:text=Durante%202024%2C%20hasta%20la%20fecha,Santa%20Cruz%2C%20Beni%20y%20Chuquisaca>.
6. **Kok, B. H., Lim, H. T., Lim, C. P., Lai, N. S., Leow, C. Y., & Leow, C. H. (2023).** Dengue virus infection—a review of pathogenesis, vaccines, diagnosis and therapy. *Virus research*, 324, 199018. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168170222003471>.
7. **Bhatt, P., Sabeena, SP, Varma, M. et al.** Conocimiento actual de la patogénesis de la infección por el virus del dengue. *Curr Microbiol* 78 , 17–32 (2021). <https://doi.org/10.1007/s00284-020-02284-w>
8. **Rodo, X. (15.2.2023).** Jefe del programa clima y salud. Epidemiologia- Instituto global de salud global. Barcelona <https://www.isglobal.org/healthisglobal/-/custom-blog-portlet/immunity-dengue-might-not-be-long-lasting>
9. **Ministerio de Salud de la República Argentina.** (2024). Boletín Epidemiológico Nacional N°686 y N°702.
10. **CLINICAL VIROLOGY Douglas D. Richman; Richard J. Whitley; Frederick G. Hayden** FOURTH EDITION. **Parte B:** RNA Viruses. **Capítulo 53:** Arthropod-Borne Flaviviruses.
11. **OMS (Organización Mundial de la Salud).** <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/dengue-and-severe->

[dengue?gad_source=1&gclid=CjwKCAiAudG5BhAREiwAWMISjNDVvNtH1EdxIEc_LKH0wEZjts19XnYgeGrgwPMsayB6-fVwuzhMSBoCpdYQAvD_BwE](https://www.cdc.gov/mosquitoes/es/about-mosquito-bites/ciclo-de-vida-de-los-mosquitos-aedes.html#:~:text=Un%20mosquito%20adulto%20Aedes%20hembra,en%20mosquitos%20adultos%20que%20vuelan)

12. **F I E L D S Virology** SIXTH EDITION. Sección II: Flaviviridae. **Capítulos:** 25 y 26
13. **Centros para el control y la prevención de enfermedades** <https://www.cdc.gov/mosquitoes/es/about-mosquito-bites/ciclo-de-vida-de-los-mosquitos-aedes.html#:~:text=Un%20mosquito%20adulto%20Aedes%20hembra,en%20mosquitos%20adultos%20que%20vuelan>.
14. **Lennette's Laboratory Diagnosis of Viral Infections** FOURTH EDITION. **Capítulo 8** Diagnosis by Viral Antigen Detection. **Capítulo 9** Serologic Tests in Clinical Virology. **Capítulo 26** Arthropod-Borne Viruses.
15. **Introduction to Modern Virology** N. J. Dimmock, A. J. Easton, K. N. Leppard. SIXTH EDITION. Department of Biological Sciences University of Warwick Coventry. **Parte I. What is a virus? Capítulo 3:** The structure of virus particles; **Capítulo 4:** Classification of viruses. **Part II: Virus growth in cells. Capítulo 5:** The process of infection: I. Attachment of viruses and the entry of their genomes into the target cell; **Capítulo 7:** The process of infection: IIB. Genome replication in RNA viruses. **Part III:** Virus interactions with the whole organism. **Capítulo 12:** The immune system and virus neutralization.
16. **Velandia, Myriam L, & Castellanos, Jaime E. (2011).** Virus del dengue: estructura y ciclo viral. *Infección* , 15 (1), 33-43. Recuperado el 17 de noviembre de 2024, http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0123-93922011000100006&lng=en&tlng=es.
17. **Mandell, Douglas y Bennett “ENFERMEDADES INFECCIOSAS” PRINCIPIOS Y PRÁCTICA SÉPTIMA EDICIÓN.** Sección C, **capítulo 13:** Epidemiología de las enfermedades infecciosas; **capítulo 14:** Investigación de brotes; **capítulo 15:** Riesgos infecciosos emergentes y reemergentes; **capítulo 16:** Preparación hospitalaria ante las enfermedades infecciosas emergentes y muy contagiosas: preparación ante las epidemias o pandemias futuras. Parte III- Cap:153, Flavivirus.
18. **Pardo, M. Martínez, D. B y A. R, Alain. (2018).** Dinámica de la respuesta inmune en la infección por el virus del dengue. *MediSur*, 16 (1), 76-84. Recuperado el 11 de noviembre de 2024, de http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1727-897X2018000100011&lng=es&tlng=es.

19. **Huangdo Y Butrapet, S. Tsuchiya, K.R. Bhamarapravatinorte, N. Gubler, D. Yo, Kinney, R.M. 2003.** Virus del dengue 2 PDK-53 como portador quimérico para el desarrollo de la vacuna tetravalente contra el dengue. *J Virol* 77: <https://doi.org/10.1128/jvi.77.21.11436-11447.2003>
20. **Vaughn, DW. Hoke, CH. Yoksan, S. LaChance, R. Innis, BL. Rice RM, et al.** Testing of a dengue 2 live-attenuated vaccine (strain 16681 PDK 53) in ten American volunteers, *Vaccine*, Volume 14, (1996), Pages 329-336. [https://doi.org/10.1016/0264-410X\(95\)00167-Y](https://doi.org/10.1016/0264-410X(95)00167-Y).
21. **Kanesa-thasan, N. Sun, G. Kim-Ahn, S. Van Albert, JR. Putnak, A. King, A. Raengsakulsracha, H. et al.** Safety and immunogenicity of attenuated dengue virus vaccines (Aventis Pasteur) in human volunteers, *Vaccine*, Volume 19, (2001), Pages 3179-3188. [https://doi.org/10.1016/S0264-410X\(01\)00020-2](https://doi.org/10.1016/S0264-410X(01)00020-2).
22. **Dharakul, T. Kurane, I. Bhamarapravati, N. Yoksan, S. Vaughn, DW. Hoke, CH. et al.** Dengue Virus-Specific Memory T Cell Responses in Human Volunteers Receiving a Live Attenuated Dengue Virus Type 2 Candidate Vaccine. *J Infect Dis* (1994), Volume 170 (1): Pages 27–33. doi: 10.1093/infdis/170.1.27.
23. **Osorio, JE. Velez, ID. Thomson, C. López, L. Jiménez, A. Haller, AA. et al.** Safety and Immunogenicity of a Recombinant Live Attenuated Tetravalent Dengue Vaccine (DENVax) in Flavivirus-Naive Healthy Adults in Colombia: A Randomised, Placebo-Controlled, Phase 1 Study. *Lancet Infectious Disease*. (2014) Volume 14 (9): Pages 830–838. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(14\)70811-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(14)70811-4).
24. **George SL, Wong MA, Dube TJ, Boroughs KL, Stovall JL, Luy BE, et al.** Safety and Immunogenicity of a Live Attenuated Tetravalent Dengue Vaccine Candidate in Flavivirus-Naive Adults: A Randomized, Double-Blinded Phase 1 Clinical Trial. *J Infectious Disease*, (2015), Volume 212(7): Pages 1032–1041. doi: 10.1093/infdis/jiv179.
25. **Tricou, V. Saez-Llorens, X. Yu, D. Rivera, L. Jimeno, J. Villarreal, AC. et al.** Safety and Immunogenicity of a Tetravalent Dengue Vaccine in Children Aged 2-17 Years: A Randomised, Placebo-Controlled, Phase 2 Trial. *Lancet* (2020), Volume 395 (10234): Pages 1434–1443. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30556-0.
26. **Biswal, S. Borja-Tabora, C. Martinez Vargas, L. Velasquez, H. Theresa Alera, M. Sierra, V. et al.** Efficacy of a Tetravalent Dengue Vaccine in Healthy Children Aged 4-16 Years: A Randomised, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial. *Lancet* (2020), Volume 395(10234): Pages 1423–1433. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30414-1

27. Biswal, S. Reynales, H. Saez-Llorens, X. Lopez, P. Borja-Tabora, C. Kosalaraksa, P. et al. Efficacy of a Tetravalent Dengue Vaccine in Healthy Children and Adolescents. *N Engl J Med* (2019) Volume 381 (21): Pages 2009–2019. doi: 10.1056/NEJMoa1903869.
28. Lopez-Medina, E. Biswal, S. Saez-Llorens, X. Borja-Tabora, C. Bravo, L. Sirivichayakul, C. et al. Efficacy of a Dengue Vaccine Candidate (TAK-003) in Healthy Children and Adolescents Two Years After Vaccination. *J Infect Dis* (2022), Volume 225 (9), Pages 1521-1532. doi: 10.1093/infdis/jiaa761.
29. Tricou, V. Yu, D. Reynales, H. Biswal, S. et al. Long-term efficacy and safety of a tetravalent dengue vaccine (TAK-003): 4·5-year results from a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Glob Health*. (2024); Volume 12 (2): Pages 257-270 doi: 10.1016/S2214-109X(23)00522-3.
30. Daniela Hozbor: directora del laboratorio Vacunas Salud (VacSal) del Instituto de Biotecnología y Biología Molecular (UNLP-CONICET),(2024).
<https://unlp.edu.ar/investiga/bajolalupa/dengue-situacion-epidemiologica-y-vacunas-como-una-herramienta-mas-para-su-control-80007/#:~:text=En%20Argentina%2C%20en%20lo%20que,la%20SE%2012%20de%202024.>
31. Informe elaborado por LILIANA I. COSTA, ADRIANA I. MIRANDA LABORATORIO DE REFERENCIA PARA DENGUE Y OTROS ARBOVIRUS Sede: HOSPITAL EVITA PUEBLO – BERAZATEGUI. CONTINGENCIA DENGUE 2015-2016; 2019-2020 en contexto de PANDEMIA de COVID.
32. Bernal, C. TÉCNICAS DE NEUTRALIZACIÓN POR REDUCCIÓN DE PLACAS Y qPCR EN EL ESTUDIO DE FLAVIVIRUS. Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud-UNA (2017).
https://www.conacyt.gov.py/sites/default/files/PVCT17-210_transferencia.pdf
33. Boletín Epidemiológico SE 25 año 2024, Provincia de Buenos Aires.
https://www.gba.gob.ar/saludprovincia/boletines_epidemiologicos?field_fecha_boletines_value%5Bvalue%5D%5Bdate%5D=17%2F06%2F2024.
34. Organización Panamericana de la Salud, en las Américas.
<https://www.paho.org/es/documentos/informe-situacion-no-43-situacion-epidemiologica-dengue-americas-semana-epidemiologica#:~:text=Situaci%C3%B3n%20epidemiol%C3%B3gi>

[ca%20del%20dengue%20en%20las%20Am%C3%A9ricas%20%2D%20Semana%20epidemiol%C3%B3gica%2042%2C%202024,- Download&text=Entre%20las%20semanas%20epidemiol%C3%B3gicas%20\(SE,dengue%20a%20la%20SE%2042.}](#)

35. Boletín Epidemiológico SE 23 año 2023, Provincia de Buenos Aires.

[https://www.gba.gov.ar/saludprovincia/boletines_epidemiologicos?filed_fecha_boletines_value%5Bvalue%5D%5Bdate%5D=12%2F06%2F2023.](https://www.gba.gov.ar/saludprovincia/boletines_epidemiologicos?filed_fecha_boletines_value%5Bvalue%5D%5Bdate%5D=12%2F06%2F2023)