




## Primeros casos de circulación DENV-3 en la región colombiana de Casanare

### First cases of DENV-3 circulation in the Casanare region of Colombia

### Primeiros casos de circulação de DENV-3 na região colombiana de Casanare

Lorena García Agudelo<sup>1\*</sup> , Yadira Melo Mahecha<sup>1</sup> , Myriam Tatiana Medina Bernal<sup>II</sup> 

<sup>I</sup> Hospital Regional de la Orinoquia. Colombia.

<sup>II</sup> Centro de Atención e Investigación Médica (CAIMED). Colombia.

\*Autora para la correspondencia: [dr.lorenagarcia29@gmail.com](mailto:dr.lorenagarcia29@gmail.com)

Recibido: 22-05-2024 Aprobado: 06-10-2024 Publicado: 11-10-2024

#### RESUMEN

El dengue es una infección viral propia de áreas tropicales y subtropicales. Posee cuatro serotipos: DENV-1, DENV-2, DENV-3 y DENV-4. En los últimos 50 años la incidencia de dengue ha aumentado en todo el mundo. Se presentan los tres primeros casos con aislamiento de DENV-3 en la región de Casanare, Colombia: una mujer adulta y dos niños. De estos últimos: una niña de 6 años y un niño de 7 meses; los cuales compartieron características clínicas, como fiebre y dolor abdominal. El primer caso presentó remisión rápida, con dengue con signos de alarma, y los niños con dengue grave. La niña logró adecuada evolución, pero el niño de 7 meses con dengue grave falleció. La introducción de un nuevo serotipo en áreas afectadas por serotipos preexistentes constituye un factor de riesgo para el dengue con signos de alarma y el dengue grave.

**Palabras clave:** virus del dengue; trombocitopenia; leucopenia; dengue grave; serositis; derrame pleural

#### ABSTRACT

Dengue is a viral infection found in tropical and subtropical areas. It has four serotypes: DENV-1, DENV-2, DENV-3 and DENV-4. In the last 50 years the incidence of dengue has increased throughout the world. The first three cases with isolation of DENV-3 in the Casanare region, Colombia are presented: an adult woman and two children. Of the latter: a 6-year-old girl and a 7-month-old boy; which shared clinical characteristics, such as fever and abdominal pain. The first case presented rapid remission, with dengue with warning signs, and the children with severe dengue. The girl progressed adequately, but the 7-month-old boy with severe dengue died. The introduction of a new serotype into areas affected by preexisting serotypes constitutes a risk factor for dengue with warning signs and severe dengue.

**Keywords:** dengue virus; thrombocytopenia; leukopenia; severe dengue; serositis; pleural effusion



## RESUMO

A dengue é uma infecção viral encontrada em áreas tropicais e subtropicais. Possui quatro sorotipos: DENV-1, DENV-2, DENV-3 e DENV-4. Nos últimos 50 anos a incidência da dengue aumentou em todo o mundo. São apresentados os três primeiros casos com isolamento de DENV-3 na região de Casanare, Colômbia: uma mulher adulta e duas crianças. Destes últimos: uma menina de 6 anos e um menino de 7 meses; que compartilhavam características clínicas, como febre e dor abdominal. O primeiro caso apresentou remissão rápida, com

dengue com sinais de alerta, e as crianças com dengue grave. A menina evoluiu adequadamente, mas o menino de 7 meses com dengue grave faleceu. A introdução de um novo sorotipo em áreas afetadas por sorotipos preexistentes constitui fator de risco para dengue com sinais de alerta e dengue grave.

**Palavras-chave:** vírus da dengue; trombocitopenia; leucopenia; dengue grave; serosite; derrame pleural

### Cómo citar este artículo:

García Agudelo L, Melo Mahecha Y, Medina Bernall MT. Primeros casos de circulación DENV-3 en la región colombiana de Casanare. Rev Inf Cient [Internet]. 2024 [citado Fecha de acceso]; 103:e4685. Disponible en: <http://www.revinfcientifica.sld.cu/index.php/ric/article/view/4685>

## INTRODUCCIÓN

El dengue es una enfermedad causada por un virus que se transmite por la picadura de mosquitos del género *Aedes* (*aegypti* y *albopictus*) prevalente en regiones tropicales y subtropicales de África, Sudeste de Asia, Océano Pacífico, Mediterráneo Occidental y Las Américas, principalmente en áreas urbanas y suburbanas<sup>(1,2)</sup>, en donde se ha visto un incremento en la carga de enfermedad en las últimas tres décadas y se prevé que continuará en aumento debido al crecimiento de la población y una rápida urbanización, inadecuado saneamiento y disposición de residuos, alta dispersión geográfica y mayor competencia de los vectores en relación con el cambio climático y la evolución del virus; por lo cual se reconoce como una amenaza para la salud global por parte de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 2019.<sup>(3)</sup>

El virus del dengue se clasifica en cuatro serotipos estrechamente relacionados y nombrados según la cronología de descubrimiento (DENV-1, DENV-2, DENV-3 y DENV-4). La circulación simultánea de varios serotipos en una misma región geográfica incrementa la probabilidad de que una persona presente una infección concurrente, es decir, se infecte con más de un serotipo al mismo tiempo o que se infecte secuencialmente por estos, lo que conlleva a infecciones secundarias que entrañan un riesgo de incremento de la severidad de la enfermedad debido a un complejo fenómeno inmunológico de amplificación dependiente de los anticuerpos generados en la primoinfección<sup>(4)</sup>, aunque no se espera que todas las infecciones severas resulten de una infección secundaria, teniendo en cuenta el alto riesgo de complicaciones por dengue en infantes menores de un año de edad.<sup>(5)</sup>



A nivel individual, los predictores de mayor severidad corresponden a la edad, el sexo, las comorbilidades y la infección con diferentes serotipos.<sup>(5)</sup> Aproximadamente el 80 % de las infecciones primarias son asintomáticas, con menos del 20 % de personas infectadas que manifiestan síntomas. En las personas con una infección secundaria, 2 a 4 % de los casos progresan a una enfermedad severa.<sup>(6)</sup>

Se reconoce que la co-circulación de varios serotipos se relaciona con la severidad de la infección por dengue, como ocurre en Latinoamérica, en donde se ha demostrado la presencia de los cuatro serotipos con una variación individual de estos entre países y períodos de tiempo, lo que ha llevado a postular que una de las razones del alto impacto epidemiológico de algunos serotipos en esta región corresponde a la variación antigénica intraserotipo, que a su vez puede generar una respuesta inmunológica diferente.<sup>(7)</sup>

En las Américas, la presencia del serotipo 3 se identificó por primera vez en 1960 y en Colombia se reportó entre 1975-1977; aunque en el país los cuatro serotipos han estado involucrados en brotes, los serotipos 1 y 2 han tenido la mayor tasa de circulación desde 1971 y se han asociado con una mayor severidad de la enfermedad. Desde el 2001, se detectó la reaparición del serotipo 3 y desde el 2006 se incrementó en áreas endémicas la presencia de los tres serotipos.<sup>(8)</sup>

En Casanare, solo hasta el año 2024 se reportó la circulación del serotipo 3. Teniendo en cuenta las implicaciones epidemiológicas de la co-circulación de varios serotipos, se tiene como objetivo principal describir los tres primeros casos de dengue causados por el serotipo DENV-3 en la región.

## PRESENTACIÓN DE LOS CASOS

### CASO 1

Paciente femenina de 27 años, sin antecedentes de interés, con cuadro de cuatro días de fiebre de 40°C, asociado a dolor retro ocular, cefalea hemisférica izquierda, mialgias, artralgias, astenia, hiporexia, deposiciones acuosas con moco sin sangre, dolor torácico y disnea, recibió tratamientos con acetaminofén sin mejoría.

Al examen físico se encontró con frecuencia cardíaca 96 latidos/min, frecuencia respiratoria 16 resp/min, temperatura 39,7 °C, presión arterial 93/58 mmHg, peso 55 kg, talla 1,54 m, orofaringe congestiva, sin otros hallazgos positivos.

Se ordenaron exámenes de laboratorios: el hemograma reportó leucopenia 3,17 y trombocitopenia 100 800 por microlitro (mCL). Se realizó el diagnóstico presuntivo de dengue y se solicitaron pruebas confirmatorias. Se administró líquido endovenoso. En una nueva evaluación se obtuvo el reporte de una ecografía que demostró escaso líquido en cavidad abdominal, el reporte de transaminasas estuvo ligeramente elevado, el recuento de plaquetas en descenso a 66 000, el hematocrito en 38,5 %, sin otras alteraciones. El resultado de IgG Dengue fue positivo.



Durante la estancia hospitalaria, la paciente presentó remisión de los síntomas, con ascenso del recuento plaquetario y fue dada de alta hospitalaria. El reporte del aislamiento viral RT PCR para tipificación del virus Dengue fue positivo para DENV-3.

## CASO 2

Paciente femenina de 6 años, producto de primera gestación de 40 semanas, parto por cesárea por meconio grado II, adaptación neonatal espontánea, vacunación para la edad completa. Presentó cuadro de cuatro días de fiebre de 38 °C, un episodio de vómito y dolor abdominal. A la exploración física encontraron signos vitales: frecuencia cardiaca 116 latidos/min, frecuencia respiratoria 17 resp/min, presión arterial 101/60 mmHg, temperatura 38,6 °C, peso 17,50 kg, talla 1.17 m, con mucosa oral seca, sin otros hallazgos.

Como parte del tratamiento se le ordenaron líquidos endovenosos, antipirético oral y exámenes de laboratorio. El hemograma informó trombocitopenia de 39 900 por microlitro (mCL), hematócrito 42,6 %, linfocitos 78 %, sin otros hallazgos; el uroanálisis: normal. Se ordenó aumentar el aporte de líquidos endovenosos, tomar ecografía y pruebas de función hepática que se encontraron elevadas: alanino aminotransferasa: 127 U/L y aspartato aminotransferasa: 204 U/L. La ecografía demostró edema de vesícula, derrame pleural derecho, serositis y líquido libre en cavidad abdominopélvica.

Se le diagnosticó dengue con signos de alarma y se solicitaron pruebas confirmatorias. Los reportes de las pruebas IgG Dengue: Positiva, IgM Dengue: Positiva. Durante la estancia, se realizó diagnóstico adicional de neumonía asociada y se le proporcionó tratamiento antibiótico durante 10 días. Presentó una adecuada recuperación, con incremento en el valor de las plaquetas y le fue dada el alta hospitalaria. Posteriormente, reportaron los resultados del aislamiento viral RT PCR para tipificación del virus del dengue con resultado positivo para DENV-3.

## CASO 3

Paciente masculino de 7 meses, producto de segunda gestación de 39 semanas, parto vaginal, adaptación neonatal espontánea, hemoclasificación de la madre O negativo, hemoclasificación del paciente O positivo. Con un total de ocho controles prenatales, estudio para descartar infecciones del grupo TORCH (toxoplasmosis, rubéola, citomegalovirus, herpes simple y VIH): negativo, con vacunación completa para la edad.

Presentó cuadro clínico de tres días de fiebre de 38 °C, asociado a múltiples episodios de vómito y diarrea. Inicialmente, se ordenó tomar un hemograma que reportó con trombocitopenia y anemia leve y se indicó administrar líquidos endovenosos y acetaminofén. En un nuevo control de laboratorios, el reporte de plaquetas estuvo en descenso respecto al valor previo y transaminasas elevadas: alanino aminotransferasa: 521 U/L y aspartato aminotransferasa: 289 U/L. Además, presentaba un exantema generalizado.



Fue remitido a otra institución, con diagnóstico de dengue con signos de alarma. Al examen físico de ingreso en la institución receptora, fue encontrado en malas condiciones generales, con signos de deshidratación severa, con frecuencia cardiaca 164 latidos/min, frecuencia respiratoria 40 resp/min, presión arterial 80/48 mmHg, temperatura 36,5 °C, peso 8,1 kg, talla 61 cm, con disminución del murmullo vesicular en hemitórax derecho y exantema cutáneo generalizado, sin otros hallazgos.

Se le realizaron exámenes de laboratorio e imágenes, por alta sospecha de dengue grave. Los exámenes determinaron un derrame pleural bilateral, líquido libre en cavidad abdominopélvica, serositis, colecistitis acalculosa, albúmina baja, transaminasas en ascenso. Recibió manejo con líquidos endovenosos, antipirético y fue remitido a la unidad de cuidado intensivo pediátrico, donde falleció. Posteriormente, se revisó el reporte del aislamiento viral RT-PCR para tipificación del virus del dengue con resultado positivo para DENV-3.

## DISCUSIÓN DE LOS CASOS

En un estudio realizado en Delhi, con un total de 440 muestras de fase aguda, el 4,77 % resultaron positivas para dengue NS1 Ag con una edad media de 35,1 años y una relación hombre-mujer de 1,1:1. El 38,09 % fueron positivos por RT-PCR de dengue y todos pertenecían al serotipo DENV-3. El análisis del árbol filogenético reveló que el DENV-3 se agrupaba en el genotipo III, con un 100 % de homología con la cepa del subcontinente indio de 2008.<sup>(9)</sup> En esta descripción, se conocieron los tres primeros casos a los que se realizó el aislamiento del serotipo DENV-3 en la región de Casanare, sin tener la posibilidad de hacer el análisis genético intraserotipo.

En el año 2022 en Nepal, se detectó mediante análisis de RT-PCR la circulación de tres serotipos del dengue: DENV-1, DENV-2 y DENV-3, con predominio de los serotipos 2 y 3, que en brotes previos habían tenido menor prevalencia, por lo que los investigadores proponen que poblaciones que no se han expuesto a un serotipo específico se encuentran en riesgo en futuros brotes<sup>(10)</sup>, lo cual puede ser considerado en la población de Casanare, donde previamente no se tenía identificación del serotipo DENV-3.

Soe, *et al.*<sup>(11)</sup> analizaron los serotipos DENV-1, DENV-2, DENV-3 y DENV-4 en 1 235 muestras de suero recolectadas entre 2017 y 2019. Se demostró que la mayoría de las cepas de DENV-1–4 habían estado circulando en Myanmar durante varios años mediante la secuenciación del genoma completo. Además, identificaron la aparición del genotipo I de DENV-3 en muestras de 2017, persistente durante 2018 y 2019, lo que coincidió con un período de aumento de casos de DENV-3 y cambios marcados en la dinámica del serotipo. Sin embargo, no se detectaron diferencias significativas entre las cargas virales séricas, la gravedad de la enfermedad y el estado de infección de los individuos infectados con diferentes serotipos de DENV durante los 3 años del estudio. La genotipificación del virus no está al alcance de la mayoría de las regiones en Colombia, por lo que el seguimiento clínico y la vigilancia serológica constituyen las principales herramientas para identificar la dinámica epidemiológica en las regiones endémicas.



En el departamento de Córdoba, en Colombia, realizaron un estudio entre 2015 y 2016, donde obtuvieron 294 muestras de pacientes febriles; el 33 % de las muestras fueron positivas, el 61,8 % positivas para dengue y el 31 % positivas para zika. El serotipo predominante fue DENV-2 (70,1 %), seguido de DENV-3 (8,9 %), DENV-4 (6 %) y DENV-1 (3 %).<sup>(12)</sup> En Casanare se habían detectado los serotipos 1 y 2 durante muchos años y, actualmente, se conocieron los primeros casos de DENV-3 en pacientes consultados por fiebre de curso agudo y manifestaron signos de alarma. No se hicieron pruebas para detectar coinfecciones entre serotipos o con otros arbovirus.

Por otra parte, en un estudio realizado en Bolivia se identificaron 235 pacientes entre el 2017 a 2020, el 65 % estaban en edad de 19 a 45 años, el 54 % eran de sexo masculino y el 56 % requirió hospitalización, el 50 % presentaron sintomatología entre el segundo y quinto día. El 75 % no presentó signos de alarma ( $p < 0,01$ ). La fiebre ( $p = 0,001$ ) fue el síntoma más importante, asociada a signos de alarma como dolor abdominal, vómito persistente y sangrado ( $p < 0,05$ ). La leucopenia menor a 5 000  $\text{mm}^3$  fue más común en mujeres con signos de alarma que en hombres. La trombocitopenia fue más baja en hombres con signos de alarma; el hematócrito mayor a 45 % fue más frecuente en hombres, con más de 5 días de hospitalización ( $p = 0,023$ ).<sup>(13)</sup>

En el presente estudio aunque no se establecieron comparaciones clínicas con otros casos causados por serotipos DENV-1 y DENV-2, respecto a las manifestaciones clínicas de los tres casos de esta descripción, la fiebre fue el síntoma principal, con presencia de otros signos de alarma, lo que llevó al ingreso hospitalario, el tratamiento con líquidos intravenosos y seguimiento estricto.

Con el advenimiento de vacunas para la prevención del dengue en la región y los retos enfrentados en el desarrollo de una vacuna eficaz y segura, entre ellas una primera vacuna licenciada en Colombia para niños mayores de 9 años con estado seropositivo y, una segunda vacuna, licenciada para niños de 4 a 16 años cuya eficacia frente a los cuatro serotipos en pacientes seropositivos es mayor que en individuos seronegativos, se evidenció una baja eficacia para el serotipo 3 y datos no concluyentes para el serotipo 4.<sup>(14)</sup>

## CONSIDERACIONES FINALES

La vigilancia constante de los serotipos circulantes del DENV es importante, ya que la introducción de un nuevo serotipo en áreas afectadas por serotipos preexistentes constituye un factor de riesgo para requerir hospitalización y exhibir cuadros de mayor severidad. La oportuna identificación de signos de alarma y el seguimiento clínico juicioso son fundamentales para lograr disminuir el riesgo de complicaciones. Además, se requiere incorporar dentro de la vigilancia virológica local el análisis molecular que permita una mayor comprensión del comportamiento del virus y su proceso evolutivo.



## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kularatne SA, Dalugama C. Dengue infection: Global importance, immunopathology and management. *Clin Med (Lond)* [Internet]. 2022 [citado 2 Ago 2024]; 22(1):9-13. DOI: <https://doi.org/10.7861/clinmed.2021-0791>
2. Tian N, Zheng JX, Guo ZY, Li LH, Xia S, Lv S, Zhou XN. Dengue Incidence Trends and Its Burden in Major Endemic Regions from 1990 to 2019. *Trop Med Infect Dis* [Internet]. 2022 [citado 2 Ago 2024]; 7(8):180. DOI: <https://doi.org/10.3390/tropicalmed7080180>
3. Malavige GN, Sjö P, Singh K, Piedagnel JM, Mowbray C, Estani S, et al. Facing the escalating burden of dengue: Challenges and perspectives. *PLOS Glob Public Health* [Internet]. 2023 [citado 2 Ago 2024]; 3(12):e0002598. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pgph.0002598>
4. N Sirisena PDN, Mahilkar S, Sharma C, Jain J, Sunil S. Concurrent dengue infections: Epidemiology & clinical implications. *Indian J Med Res* [Internet]. 2021 [citado 2 Ago 2024]; 154(5):669-679. DOI: [https://doi.org/10.4103/ijmr.IJMR\\_1219\\_18](https://doi.org/10.4103/ijmr.IJMR_1219_18)
5. Annan E, Treviño J, Zhao B, Rodriguez-Morales AJ, Haque U. Direct and indirect effects of age on dengue severity: The mediating role of secondary infection. *PLoS Negl Trop Dis* [Internet]. 2023 [citado 2 Ago 2024]; 17(8):e0011537. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0011537>
6. Khan MB, Yang ZS, Lin CY, Hsu MC, Urbina AN, Assavalapsakul W, Wang WH, Chen YH, Wang SF. Dengue overview: An updated systemic review. *J Infect Public Health* [Internet]. 2023 [citado 2 Ago 2024]; 16(10):1625-1642. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2023.08.001>
7. Ramos-Castañeda J, Barreto Dos Santos F, Martínez-Vega R, Galvão de Araujo JM, Joint G, Sarti E. Dengue in Latin America: Systematic Review of Molecular Epidemiological Trends. *PLoS Negl Trop Dis* [Internet]. 2017 [citado 2 Ago 2024]; 11(1):e0005224. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0005224>
8. Usme-Ciro JA, Mendez JA, Tenorio A, Rey GJ, Domingo C, Gallego-Gomez JC. Simultaneous circulation of genotypes I and III of dengue virus 3 in Colombia. *Virol J* [Internet]. 2008 [citado 2 Ago 2024]; 5:101. DOI: <https://doi.org/10.1186/1743-422X-5-101>
9. Padhi A, Gupta E, Singh G, Parveen S, Islam A, Tarai B. Circulation of DENV-3 Genotype 3 during 2017 to 2018 in Delhi: A Single-Center Hospital-Based Study. *J Lab Physicians* [Internet]. 2021 [citado 2 Ago 2024]; 14(1):21-26. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0041-1734017>
10. Rimal S, Shrestha S, Pandey K, Nguyen TV, Bhandari P, Shah Y, et al. Co-Circulation of Dengue Virus Serotypes 1, 2, and 3 during the 2022 Dengue Outbreak in Nepal: A Cross-Sectional Study. *Viruses* [Internet]. 2023 [citado 2 Ago 2024]; 15(2):507. DOI: <https://doi.org/10.3390/v15020507>
11. Soe AM, Ngwe Tun MM, Nabeshima T, Myat TW, Htun MM, Lin H, et al. Emergence of a Novel Dengue Virus 3 (DENV-3) Genotype-I Coincident with Increased DENV-3 Cases in Yangon, Myanmar between 2017 and 2019. *Viruses* [Internet]. 2021 [citado 2 Ago 2024]; 13(6):1152. DOI: <https://doi.org/10.3390/v13061152>
12. Avilés-Vergara PA, Trujillo-Correa A, Gómez-Suárez LA, Ricardo-Caldera D, Soto-De León SC, Brango H, et al. DENV and ZIKV detection in patients with acute febrile syndrome in Córdoba, Colombia. *Int. J. Infect* [Internet].



- 2020 [citado 2 Ago 2024]; 99:458-465. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.08.008>
13. Ortega Martínez RA, Cáceres Sánchez LA, de Abularach JB. Caracterización de la plaquetopenia, leucopenia y aumento del hematocrito en la evolución y gravedad de los pacientes con diagnóstico de dengue. *Gas Med Bol* [Internet]. 2021 Jun [citado 11 Mar 2024]; 44(1):19-28. DOI: <https://doi.org/10.47993/gmb.v44i1.202>
14. Tricou V, Yu D, Reynales H, Biswal S, Saez-Llorens X, Sirivichayakul C, *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* [Internet]. 2024 [citado 2 Ago 2024]; 12(2):e257-e270. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(23\)00522-3](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(23)00522-3)

**Declaración de conflictos de intereses:**

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses.

**Financiación:**

No se recibió financiación para el desarrollo del presente artículo.

