

Dengue en el Servicio de Urgencias: Puntos de buena práctica clínica.

Dengue in the emergency department: Best clinical practice.

Mayra Alejandra González Guzmán^{1*}, Doris Salgado de Panqueba²

1. Médico Residente de Primer Año. Posgrado de Medicina Interna. Universidad Surcolombiana. Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo. Neiva - Huila, Colombia.

2. Pediatra Especialista Enfermedades Infecciosas London School of Hygiene & Tropical Medicine, UK. Profesora de Pediatría, Miembro Grupo de Investigación Parasitología y Medicina Tropical, Facultad de Salud, Universidad Surcolombiana. Neiva - Huila, Colombia.

*Correspondencia: Mayra Alejandra González Guzmán. Correo electrónico: gmagonzalezg@gmail.com

Resumen

El dengue es una enfermedad viral transmitida a los humanos principalmente por mosquitos del género *Aedes*, en particular *Aedes aegypti*. Originario de áreas tropicales y subtropicales, su prevalencia ha aumentado drásticamente en las últimas décadas, convirtiéndose en una preocupación de salud pública global. La infección puede ser asintomática o manifestarse con una amplia variedad de síntomas. Sin embargo, en algunos casos, puede evolucionar a formas más graves, que se asocian a una importante morbilidad si no se tratan adecuadamente. El virus del dengue tiene cuatro serotipos distintos (DEN-1-DEN-4). Una infección proporciona inmunidad de por vida contra ese serotipo en particular, pero no contra los otros. Además, se ha descrito que una infección previa puede incrementar el riesgo de desarrollar las formas graves de la enfermedad si la persona es infectada nuevamente por un serotipo diferente. Actualmente, no existe un tratamiento específico para el dengue, siendo el manejo clínico centrado en aliviar los síntomas, detección de paciente con riesgo de presentar formas graves y manejo oportuno de las mismas. Las estrategias de prevención incluidas las vacunas se muestran como una medida valiosa para reducir el impacto del dengue en las comunidades afectadas.

Abstract

Dengue is a viral disease transmitted to humans mainly by mosquitoes of the genus *Aedes*, particularly *Aedes aegypti*. Native to tropical and subtropical areas, its prevalence has increased dramatically in recent decades, becoming a global public health concern. Infection can be asymptomatic or manifest with a wide variety of symptoms. However, in some cases, it can progress to more severe forms, which are associated with significant morbidity and mortality if not adequately treated. Dengue virus has four distinct serotypes (DEN-1-DEN-4). One infection provides lifelong immunity against that particular serotype, but not against the others. In addition, it has been described that a previous infection can increase the risk of developing severe forms of the disease if the person is re-infected with a different serotype. Currently, there is no specific treatment for dengue fever, with clinical management focused on symptom relief, detection of patients at risk of developing severe forms and timely management. Prevention strategies including vaccines are shown to be a valuable measure to reduce the impact of dengue in affected communities.

Palabras claves: dengue grave, choque, diagnóstico, manejo, vacunas.

Keywords: severe dengue, shock, diagnostic, management, vaccines.

Introducción

El Dengue emerge como una de las enfermedades arbovirales más prominentes a nivel global, resultado de la infección por uno de los cuatro serotipos del virus del Dengue (DENV-1 a DENV-4). Su principal vector de transmisión son los mosquitos pertenecientes al género *Aedes*, destacando el *Aedes aegypti* y, en menor proporción, el *Aedes albopictus* (1). Esta enfermedad ha hallado terreno fértil en regiones tropicales y subtropicales, donde se ha asentado de manera endémica, constituyendo un desafío de salud pública (2,3).

La preocupación global por el Dengue se ha intensificado debido a su notable expansión geográfica, llegando a zonas que anteriormente no reportaban la enfermedad como es el sur del continente europeo (4). Este fenómeno de diseminación puede ser atribuido a una tríada de factores: la globalización, que ha facilitado el desplazamiento de personas y bienes; el cambio climático, que ha creado condiciones propicias para la reproducción de mosquitos vectores; y la urbanización no planificada, que ha proporcionado entornos ideales para la proliferación del vector (5–7).

Una particularidad epidemiológica del Dengue es la coexistencia de sus cuatro serotipos. La infección por uno de ellos no garantiza inmunidad frente a los restantes, lo que añade una mayor complejidad al desafiante panorama del control y prevención de la enfermedad (8).

En el ámbito clínico, el Dengue puede presentarse con un espectro que va desde pacientes asintomáticos hasta cuadros graves, como el síndrome de shock por dengue (8). Este espectro variado pone de manifiesto la dificultad de un diagnóstico preciso y temprano.

Los servicios de urgencia son fundamentales en la atención inicial para muchos pacientes con síntomas de Dengue, desempeñan un papel instrumental en la gestión de la enfermedad. Estos centros enfrentan el reto de diferenciar el Dengue de otras patologías febriles endémicas que presentan síntomas similares, lo que requiere un enfoque diagnóstico meticuloso (9). Un manejo clínico tardío o inadecuado puede tener desenlaces no favorables, incluida la mortalidad, subrayando la urgencia de protocolos y guías de buena práctica clínica adaptadas a este contexto.

Situación actual

Desde los años 80, ha habido un crecimiento sostenido en el número de casos, manifestándose en epidemias recurrentes aproximadamente cada tres a cinco años. El pico más alto se registró en 2019 en la región de las Américas con una alarmante cifra de más de 3,1 millones de casos. En ese año, se documentaron hasta 28.413 casos graves y 1.766 fallecimientos a causa de esta enfermedad (3). (Ver figura 1).

Avanzando al presente, en 2023, se ha registrado un total de 2.102.848 casos de dengue hasta la semana epidemiológica 24, con una tasa de incidencia de 214 casos por cada 100.000 habitantes. Es interesante destacar que ciertas subregiones presentan tasas más elevadas: el Cono Sur con 564 casos, la Subregión Andina con 253, y la combinación del Istmo Centroamericano con México reportando 54 casos por cada 100.000 habitantes (10).

Con relación a los casos de dengue grave hasta la semana epidemiológica 24 del presente año, Brasil reportó 654, Colombia 652, Perú 597, Bolivia 590 y México 573. Además, en ese intervalo de tiempo, la Región registró 876 fallecimientos vinculados al dengue, lo que representa una tasa de letalidad [TL] de 0,042% (3).

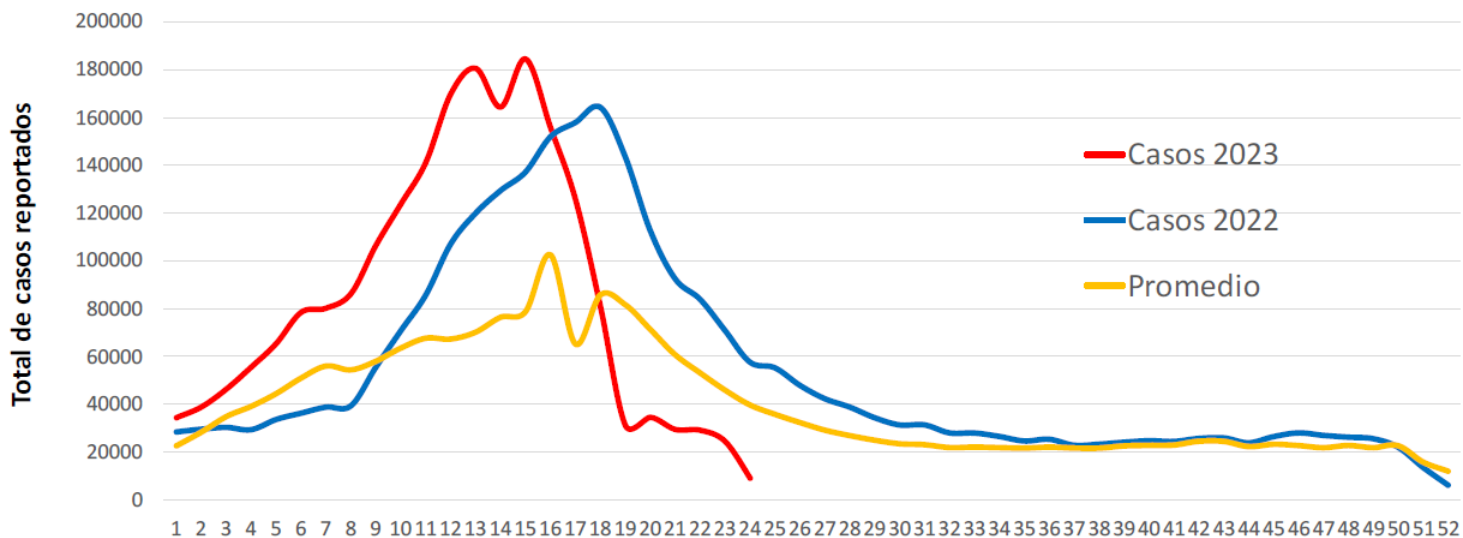


Figura 1. Número de casos de dengue en 2022, 2023 (hasta SE 24) y promedio de últimos 5 años en la Región de las Américas. Fuente: Datos ingresados a la Plataforma de Información de Salud para las Américas (PLISA, OPS/OMS) por los Ministerios e Institutos de Salud de los países y territorios de la Región. Disponible en: <https://opendata.paho.org/es>.

La OPS plantea mantener la tasa de mortalidad por dengue inferior al 0,05% en la región de las Américas. Esta meta resalta la relevancia de un diagnóstico clínico a tiempo, la detección precoz de síntomas críticos y una atención y terapia adecuadas para los afectados, con el fin de prevenir la aparición de formas graves y fallecimientos (10).

Respecto a los serotipos del virus del dengue (DENV1, DENV2, DENV3 y DENV4), durante 2023, hasta la semana epidemiológica 24, se identificó la presencia simultánea de todas estas en países como Brasil, Colombia, Costa Rica, Guatemala, Honduras, México y Venezuela. Por otro lado, en países como Argentina, Panamá, Perú y Puerto Rico, se encontraron los serotipos DENV1, DENV2 y DENV3; mientras que en Nicaragua se detectaron DENV1, DENV3 y DENV4 (10) (Ver figura 2)

Año	Serotipo circulante
2012	DENV 1,3,4
2013	DENV 1,2,3,4
2014	DENV 1,2,3,4
2015	DENV 1,2,3,4
2016	DENV 1,2,3,4
2017	DENV 1,2,3
2018	DENV 1,2,3
2019	DENV 1,2,3
2020	DENV 1,2,3,4
2021	DENV 1,2,3,4
2022	DENV 1,2,3,4
2023	DENV 1,2,3,4

Figura 2. Serotipo Dengue por año en Colombia.

Fuente: Datos ingresados a la Plataforma de Información de Salud para las Américas (PLISA, OPS/OMS) por los Ministerios e Institutos de Salud de los países y territorios de la Región. Disponible en: <https://opendata.paho.org/es>.

Ahora en nuestro país Colombia, Durante el 2023 (corte a semana epidemiológica 32) se han notificado 67 944 casos de dengue, 37 358 (55,0 %) sin signos de alarma, 29 597 (43,6 %) con signos de alarma y 989 (1,5 %) de dengue grave; para una incidencia de dengue a nivel nacional de 90,0 casos por 100 000 habitantes. El 62,8 % (42 636) de los casos notificados en el país proceden de Meta, Tolima, Santander, Cali, Cesar, Bolívar, Antioquia, Cundinamarca, Sucre y Córdoba.

A semana epidemiológica 32, 2023 se han confirmado 44 muertes por dengue a nivel nacional para una tasa de mortalidad de 0,12 casos por 100 000 habitantes y letalidad de 0,06 %, este último indicador inferior a la meta establecida a nivel nacional (0,10 %) (11).

El virus

El dengue es causado por un tipo particular de virus, conocido como DENV, que se clasifica dentro de los flavivirus, una categoría de la familia Flaviviridae. Existen cuatro serotipos principales que afectan a los seres humanos, etiquetados como DENV 1 a DENV 4, y una quinta versión, denominada DENV5, que se identificó en 2007 y parece estar confinada a ambientes selváticos (12). A nivel genético, este virus posee un ARN simple que alberga instrucciones para crear 10 proteínas. De ellas, tres (denominadas M, E y C) conforman su estructura básica, mientras que las otras siete (conocidas como NS1 hasta NS5) están relacionadas con el proceso de replicación del ARN. Cuando observamos al virus del dengue en su estado completo, notamos que su superficie tiene una estructura icosaédrica rodeada por una doble capa de lípidos, en la que se integran las proteínas M y E. En su interior, se encuentra un conjunto no muy definido de nucleocápsides, formados por la proteína C, que protege su material genético basado en ARN(13).

¿Como ocurre la infección?

El proceso de infección del virus dengue comienza cuando un mosquito hembra portador pica a un individuo, introduciendo el DENV en el tejido cutáneo y, eventualmente, en la circulación sanguínea. Una vez en la piel, DENV se infiltra en diversas células inmunológicas, incluidas macrófagos, células dendríticas y células de Langerhans. Una vez infectadas, estas células se desplazan hacia los ganglios linfáticos. Aquí, interactúan con otras células, propagando la infección y dando paso a la viremia (14).

Después de la picadura del mosquito, hay un periodo de incubación intrínseco del virus, que usualmente varía entre 3 a 10 días, antes de que los síntomas se manifiesten (15). Durante este tiempo, el DENV utiliza su proteína E para unirse a receptores específicos en la célula huésped. Esta unión facilita la fusión de las membranas del virus y de la célula, permitiendo así la entrada del DENV al interior celular.

Una vez dentro de la célula, se da inicio al proceso de endocitosis. La nucleocápside viral se libera y el ARN de cadena sencilla del virus se traduce, generando una poliproteína. Esta poliproteína es posteriormente segmentada por las proteínas no estructurales NS2B y NS3. El proceso de transcripción viral se lleva a cabo en el retículo endoplasmático (16). Durante este periodo, se producen y liberan las proteínas NS1 del virus, desencadenando una serie de reacciones que resultan en una respuesta inflamatoria, mediada por citocinas.

Clínicamente, esta serie de eventos moleculares y celulares corresponden a la fase febril de la infección por dengue. A medida que la infección avanza, el paciente transita hacia una fase crítica, marcada por una notable permeabilidad vascular. Eventualmente, el individuo entra en una fase de convalecencia, en la que comienza el proceso de recuperación (17).

Patogénesis

Tormenta de citoquinas

El fenómeno llamado "amplificación dependiente de anticuerpos" (ADE) es considerado un factor crucial en los casos severos de dengue (16). Cuando alguien se infecta con dengue por primera vez, genera anticuerpos específicos que lo defienden de ese tipo particular de virus. Estos anticuerpos también pueden ofrecer temporalmente una cierta defensa contra otros tipos de dengue, aunque este efecto es transitorio (18)

Lo complicado surge cuando, tras una nueva infección por un tipo diferente de dengue, los anticuerpos previamente producidos podrían, en vez de proteger, facilitar que el virus ingrese en más células. Esta acción puede intensificar la infección (16). Dicha reacción también podría observarse en personas que previamente fueron vacunadas contra el dengue o en bebés cuyas madres tuvieron dengue en el pasado (19).

Cuando el dengue invade una gran cantidad de células del cuerpo, estas responden vigorosamente, activando múltiples respuestas inflamatorias. Por otro lado, una interacción menos eficiente entre las células T, que se activaron durante la primera infección, y el nuevo tipo de dengue puede llevar a la producción de citoquinas inflamatorias, como el interferón (INF)- α , IFN- β y IFN- γ [35,36]. Esta liberación de citoquinas se potencia por la proteína NS1 del virus. Todo este proceso culmina en una liberación desmedida y acelerada de citoquinas, fenómeno comúnmente referido como "Tormenta de citoquinas" (18) (20).

Permeabilidad vascular en el dengue.

Las bases moleculares y celulares subyacentes a este aumento en la permeabilidad vascular son objeto de intenso estudio. Una teoría postula que el virus del dengue tiene la capacidad de infectar directamente las células del endotelio vascular, induciendo apoptosis en estas células (21). Esta apoptosis no sólo compromete el endotelio vascular, sino que también puede precipitar una respuesta inflamatoria exacerbada, mediada por las células del sistema inmune, denominada "tormenta de citoquinas". Esta respuesta inmunológica descontrolada activa diversas vías biológicas, incluida la cascada de coagulación, y provoca la liberación de mediadores vasoactivos como la histamina, contribuyendo aún más a la fuga de plasma (21).

Otra hipótesis sugiere una interacción directa entre el sistema inmunológico del huésped y el virus del dengue. En esta interacción, se forman complejos entre el virus y determinados anticuerpos, lo que lleva a la activación del sistema de complemento. Dicha activación resulta en alteraciones en componentes clave, específicamente el C3, y en un aumento de anafilatoxinas, como C3a y C5a. Estas anafilatoxinas afectan directamente la superficie de las células endoteliales, exacerbando la permeabilidad vascular (22).

Es crucial entender que la lesión endotelial y la subsecuente alteración de la permeabilidad no solo permiten el escape de líquidos, sino también de macromoléculas, entre las cuales se encuentran importantes proteínas circulantes. En particular, la pérdida de albúmina y factores de coagulación puede agravar el cuadro clínico, dado que la albúmina es esencial para mantener la presión oncótica dentro de los vasos, y los factores de coagulación son críticos para la hemostasia (16,18).

Adicionalmente, la proteína NS1 del virus juega un papel crucial en este proceso. Se sabe que esta proteína interactúa de manera específica con ciertos tejidos, afectando a las células endoteliales que actúan como barrera de permeabilidad vascular (23). Aunque el mecanismo exacto aún es objeto de investigación, existen hallazgos que muestran una relación entre la activación de TLR4 y la liberación de ciertas interleucinas, como IL-1 β e IL-6, que podrían debilitar las conexiones entre estas células endoteliales. Además, ciertos anticuerpos pueden confundir y atacar proteínas propias del cuerpo, así como células,

como es el caso de las plaquetas, intensificando la disfunción de esta barrera. Esta alteración resulta en una permeabilidad vascular excesiva, permitiendo una fuga elevada de líquidos y otras moléculas a través de estas células (23).

Finalmente, es fundamental mencionar el papel de las plaquetas en este contexto. Se ha descubierto que estas células, más allá de su papel en la coagulación, están involucradas en procesos inflamatorios (24). El virus del dengue puede estimular a las plaquetas para que produzcan IL-1 β , lo que, a su vez, libera óxido nítrico, un potente dilatador que afecta la permeabilidad vascular [46,47]. Otros elementos, como la activación de mastocitos, ciertos factores relacionados con plaquetas y diversas moléculas, también pueden tener un impacto en este fenómeno (24).

Alteraciones en la coagulación: Un vistazo corto a sus causas.

Una de las razones subyacentes es la supresión de las células precursoras de plaquetas en la médula ósea, llamadas megacariocitos, durante las primeras etapas de la enfermedad. El virus del dengue puede infectar tanto a los megacariocitos como a las células madre hematopoyéticas CD34+, interrumpiendo así la producción de plaquetas (18). Además, cambios en las células del estroma, que brindan soporte estructural en los tejidos, también pueden estar involucrados en este proceso(18). Por otro lado, los pacientes con dengue pueden presentar cambios en los mecanismos de coagulación y en la vía de fibrinólisis. Estas alteraciones pueden reflejarse en tiempos prolongados de pruebas como el tiempo de protrombina, el tiempo de tromboplastina parcial activado (APTT) y el tiempo de trombina, particularmente en casos graves de dengue. Estos cambios pueden estar vinculados a daño hepático y una activación exacerbada de la coagulación, lo que lleva a la utilización excesiva de factores coagulantes. Además, en la fase febril de la enfermedad, se ha observado un aumento notorio en el factor tisular (18),(25).

Determinantes de la Gravedad del Dengue

En cuanto a las cepas virales, aunque hay cuatro serotipos de dengue que pueden parecer clínicamente similares, son biológicamente distintos. Ciertos serotipos, y dentro de estos, genotipos específicos, tienen una mayor capacidad para causar enfermedad grave. Un ejemplo es la cepa asiática de DENV2, que se ha asociado con una gravedad mayor en comparación con otras cepas (18).

Adicionalmente, las características del huésped también tienen un papel importante, por ejemplo; La evidencia indica que los niños presentan una tendencia cinco veces mayor a manifestar síntomas graves, secundario a una mayor permeabilidad vascular. Esta característica podría estar influenciada por la distribución de los compartimentos de agua en su organismo, la cual es distinta y cambia con el crecimiento (26,27). Los adultos mayores, en cambio, tienen ciertas afecciones crónicas que aumenta la susceptibilidad a complicaciones. Como dato relevante, quienes padecen diabetes tienen una probabilidad cuatro veces superior de sufrir complicaciones graves con el dengue, mientras que los que tienen problemas cardíacos o de presión arterial aumentan su riesgo al doble. Algo similar ocurre con aquellos con problemas renales o asma, con riesgos incrementados en distintas proporciones (18).

Manifestaciones clínicas y de laboratorio

La mayoría de las personas que contraen el virus, entre un 75% y un 80%, no muestran síntomas (28,29). Sin embargo, alrededor de un 5% sí puede experimentar complicaciones más serias (30). En términos generales, el curso de la enfermedad atraviesa tres etapas: inicialmente presenta fiebre, seguida de un período crítico y concluye con la recuperación (30).

La primera etapa del dengue se caracteriza por fiebre que puede durar entre 2 a 7 días. Tras este período, la temperatura corporal disminuye, manteniéndose alrededor o por debajo de los 37,5 °C. Estas señales indican el inicio del periodo crítico, que es cuando surgen los síntomas debido a la fuga vascular. Esta etapa, que generalmente dura de uno a dos días, puede presentar síntomas como sangrados en la nariz (epistaxis), encías (gingivorragia) o, en el caso de las mujeres en edad reproductiva, sangrado vaginal (31). Antes de que esto suceda, es común que el paciente presente bajos niveles de leucocitos con neutropenia y altos niveles de linfocitos, de los cuales entre el 15% y el 20% pueden tener una apariencia anormal. Este fenómeno suele ir seguido de una disminución en la cantidad de plaquetas en la sangre (31).

Otros hallazgos que pueden surgir son el derrame pleural y ascitis. Estos eventos se pueden diagnosticar en base a la pérdida de plasma y la cantidad de líquido que se ha administrado al paciente. Herramientas de diagnóstico como la radiografía de tórax en decúbito lateral derecha indicada principalmente al quinto día de enfermedad y la ecografía abdominal donde se puede identificar engrosamiento de la pared de la vesícula biliar pueden ser ayuda útiles para detectar estas condiciones (30,31). A medida que el paciente continúa perdiendo plasma, esta pérdida se reflejará en un aumento continuo en los niveles de hematocrito. Al principio, los pacientes pueden experimentar cambios en su presión arterial, caracterizados por una reducción en la diferencia entre las presiones arteriales sistólica y diastólica o lo que es conocido como presión de pulso. Esta situación puede venir acompañada de un ritmo cardíaco acelerado (taquicardia) y otros síntomas iniciales de choque (31,32).

Es importante entender que el choque no sucede sin advertencia. Se manifiesta cuando ha ocurrido una fuga vascular significativa. Es en este contexto es donde radica la importancia de los signos de alarma del dengue. Estos signos actúan como indicadores tempranos de una posible progresión a formas más graves de la enfermedad. Su identificación temprana y adecuado manejo permite a los profesionales de la salud intervenir de manera oportuna, optimizando el pronóstico del paciente y reduciendo la morbimortalidad.

Según el estudio DENCO, el dolor abdominal intenso, el sangrado de mucosas y el letargo fueron las manifestaciones clínicas de mayor significación estadística y se presentaron 24 horas antes de que la gravedad del dengue se estableciera (31).

La mayoría de los signos de alarma son consecuencia de un incremento de la permeabilidad capilar, por lo que marcan el inicio de la fase crítica. Esos signos son los siguientes:

Dolor abdominal persistente e intenso o dolor a la palpación del abdomen: Este síntoma sugiere que el paciente podría estar avanzando, o ya está en proceso, hacia un estado de choque por dengue con sus asociadas complicaciones graves. Según una investigación con niños de El Salvador afectados por dengue, la probabilidad (VPP) de que se presente una importante extravasación de plasma (como ascitis, derrame pleural o ambos) es del 90%, y del 82% para un estado de choque (31). Un dolor agudo localizado en el epigastrio puede ser una señal refleja causada por la rápida acumulación de líquidos en áreas cercanas a los riñones, lo que irrita los plexos nerviosos de la región retroperitoneal (31). Adicionalmente también existe un proceso que conduce a edema de las asas intestinales, esta situación puede causar dolor abdominal en diversas localizaciones lo que puede hacer confundir al clínico con condiciones de abdomen agudo (31).

Vómito persistente: Esta manifestación se caracteriza por la ocurrencia de tres o más episodios en un lapso de 1 hora, o cuatro episodios en 6 horas. Este vómito frecuente impide una correcta hidratación oral, pudiendo llevar a una situación de hipovolemia. Un estudio realizado en Sinaloa, México, demostró que el vómito persistente es una variable con un significativo valor predictivo positivo para la evolución hacia formas graves de la enfermedad (OR = 3,04; IC95% = 1,05 a 8,80) (31).

Acumulación de líquidos: Entre ellos encontramos el derrame pleural, ascitis o derrame pericárdico. Estos hallazgos pueden ser detectados mediante métodos clínicos, estudios radiológicos o ultrasonografía. En caso de asociarse a dificultad respiratoria o compromiso hemodinámico, se clasificaría el paciente como caso de dengue grave (31).

Sangrado activo de mucosas: Esta manifestación puede ser variada, afectando distintas áreas del cuerpo. Puede presentarse como gingivorragia, epistaxis, y también puede ser evidente en el tracto vaginal (como metrorragia e hipermenorrea), digestivo (evidenciado por vómitos con trazos de sangre) o renal (hematuria macroscópica). Si este sangrado se acompaña de una alteración hemodinámica, se considera de dengue grave (31).

Alteración del estado de conciencia: Esta manifestación puede variar, abarcando desde irritabilidad o inquietud hasta somnolencia o letargo. Una herramienta útil en la evaluación es la escala de coma de Glasgow, en la cual un puntaje menor a 15 indica una alteración en el estado de conciencia del paciente. Se cree que estas alteraciones se deben a una hipoxia cerebral, es decir, una disminución del aporte de oxígeno al cerebro. Esta hipoxia puede ser consecuencia de la hipovolemia, situación que se produce debido a la extravasación de plasma (31).

Hepatomegalia: Clínicamente, se detecta cuando el borde hepático se palpa a más de 2 cm por debajo del reborde costal. Esta manifestación ha sido identificada como un factor de riesgo importante para el desarrollo de choque en niños afectados por dengue (31).

Aumento progresivo del hematocrito: El hematocrito es una medida de la proporción de células rojas en relación con el volumen total de sangre. Un incremento progresivo en esta medida, especialmente si se observa en al menos dos mediciones consecutivas, es un indicativo de que el paciente tiene fuga vascular (31)

Además de los síntomas hemodinámicos, el dengue tiene el potencial de afectar múltiples órganos desde las etapas iniciales de la infección. Estos daños pueden ser el resultado de la acción directa del virus, procesos de apoptosis, u otros mecanismos subyacentes. Algunas de las complicaciones que pueden surgir incluyen encefalitis, hepatitis, miocarditis y nefritis, evidenciando el impacto multisistémico y multifacético de la infección (31).

En la fase de convalecencia, que es la etapa de recuperación, el cuerpo comienza a reabsorber el líquido que se había extravasado previamente. Este proceso está vinculado a una mejora clínica evidente. Durante este período, es común que los pacientes experimenten un incremento en la producción de orina y un renovado apetito (33). A medida que el cuerpo se recupera, tanto los leucocitos como las plaquetas se estabilizan y vuelven a sus niveles normales.

No obstante, no todos los síntomas desaparecen inmediatamente. Algunos pacientes pueden manifestar una erupción cutánea característica que produce una intensa picazón. Esta erupción, a menudo descrita como "islas blancas en un mar rojo" acompañada de un intenso prurito, se debe a la liberación de histamina por parte de las células conocidas como mastocitos (34).

Además, es importante mencionar que, incluso después de superar la fase aguda del dengue, algunos pacientes pueden continuar presentando síntomas residuales. Estos síntomas, que incluyen cefalea, mialgias, artralgias, hiporexia, pérdida de cabello e insomnio, pueden perdurar durante un período prolongado, en algunos casos incluso más de dos años. Las investigaciones sugieren que tanto el estado inmunológico del paciente como ciertos polimorfismos genéticos pueden tener un papel en la persistencia de estos síntomas (35). Es esencial tener en cuenta estas posibles complicaciones a largo plazo al tratar y monitorear a pacientes que han padecido dengue.

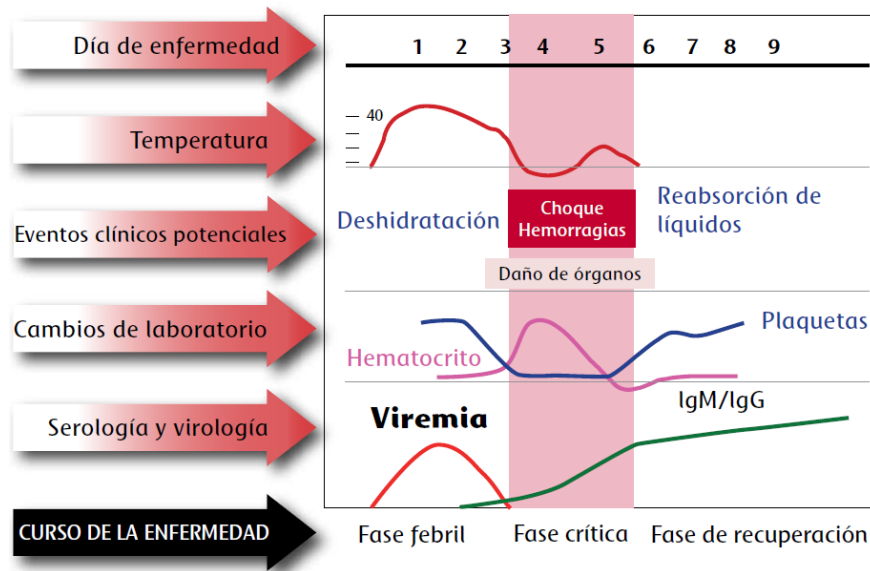


Figura 3. Dengue, curso de la enfermedad. Tomado de: Organización Panamericana de la Salud. Dengue: guías para la atención de enfermos en la Región de las Américas. 2.ed. Washington, DC: OPS, 2016 (31).

Clasificación según su gravedad

En 2009, hubo un cambio significativo en la forma en que se clasificaba el dengue. La Organización Mundial de la Salud (OMS) presentó un nuevo sistema de clasificación para los casos de dengue, ilustrado en la Tabla 1. Con este nuevo sistema, se abandonaron los términos tradicionales "fiebre hemorrágica del dengue" y "síndrome de shock del dengue". Estos términos fueron reemplazados por una nomenclatura más simplificada: dengue con o sin signos de advertencia y dengue grave (36).

Uno de los principales objetivos de esta nueva clasificación era facilitar una intervención médica temprana y eficiente. Con una identificación clara de los pacientes que muestran signos de advertencia, se puede asegurar una derivación más rápida a unidades especializadas, como la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI).

Las señales de advertencia que se incorporaron en esta clasificación de 2009 no fueron simplemente una redefinición terminológica. En la práctica clínica, estas señales se han establecido como herramientas esenciales. Han demostrado su valor al ayudar a los profesionales de la salud a identificar a aquellos pacientes que tienen un mayor riesgo de experimentar una progresión severa de la enfermedad. Al prestar atención a estos signos de advertencia, se puede intervenir temprano, mejorando potencialmente los resultados y disminuyendo las complicaciones asociadas con el dengue (18,31,36).

Dengue sin signos de alarma - DSSA

Persona que vive o ha viajado en los últimos 14 días a zonas con transmisión de dengue y presenta fiebre habitualmente de 2 a 7 días de evolución y 2 o más de las siguientes manifestaciones:

Dengue con signos de alarma - DCSA

Todo caso de dengue que cerca de y preferentemente a la caída de la fiebre presenta uno o más de los siguientes signos:
 1. Dolor abdominal intenso o dolor a la palpación del abdomen

Dengue grave - DG

Todo caso de dengue que tiene una o más de las siguientes manifestaciones:
 1. Choque o dificultad respiratoria debido a extravasación grave de plasma. Choque evidenciado por: pulso débil o indetectable,

1. Náuseas / vómitos
2. Exantema
3. Cefalea / dolor retroorbitario
4. Mialgia / artralgia
5. Petequias o prueba del torniquete (+)
6. Leucopenia

También puede considerarse caso todo niño proveniente o residente en zona con transmisión de dengue, con cuadro febril agudo, usualmente entre 2 a 7 días y sin foco aparente.

Seguimiento ambulatorio.

2. Vómitos persistentes
3. Acumulación de líquidos (ascitis, derrame pleural, derrame pericárdico)
4. Sangrado de mucosas
5. Letargo / irritabilidad
6. Hipotensión postural (lipotimia)
7. Hepatomegalia >2 cm
8. Aumento progresivo del hematocrito

Requieren observación estricta e intervención médica inmediata

taquicardia, extremidades frías y llenado capilar >2 segundos, presión de pulso ≤ 20 mmHg: hipotensión en fase tardía.

2. Sangrado grave: según la evaluación del médico tratante (ejemplo: hematemesis, melena, metrorragia voluminosa, sangrado del sistema nervioso central (SNC))
3. Compromiso grave de órganos, como daño hepático (AST o ALT ≥ 1000 UI), SNC (alteración de conciencia), corazón (miocarditis) u otros órganos

Tabla 1. Clasificación modificada de la gravedad del dengue, OPS/OMS (36). Tomado de: Organización Panamericana de la Salud. Dengue: guías para la atención de enfermos en la Región de las Américas. 2.ed. Washington, DC: OPS, 2016 (31).

Enfoque diagnóstico.

Diagnóstico específico

El diagnóstico del dengue es inicialmente clínico, sin embargo, existen pruebas especializadas que varían según la etapa clínica en la que se encuentre el paciente. Durante los primeros 5 días de enfermedad, correspondiente a la fase febril inicial, las pruebas orientadas a detectar la presencia del virus o sus antígenos específicos son las más adecuadas. Uno de estos antígenos, el NS1, puede identificarse en el suero del paciente hasta el noveno día de síntomas en el caso de una infección primaria y hasta el séptimo día en el caso de una infección secundaria (Ver figura 4) (37). Las pruebas para detectar este antígeno son bastante fiables, con una especificidad que ronda en el 90% y una sensibilidad que, aunque varía según el test comercial utilizado, suele oscilar entre el 60% y el 90% (37,38).

Otra técnica relevante en el diagnóstico temprano del dengue es la amplificación directa de ácido nucleico en muestras biológicas, que permite detectar el ARN del virus del dengue (DENV) incluso 24 a 48 horas antes de la aparición de síntomas. Las metodologías utilizadas para este fin incluyen la reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR), la RT-PCR en tiempo real, y otros métodos de amplificación isotérmica. Estos tests son altamente sensibles (80-100%) y específicos (99-100%) (18).

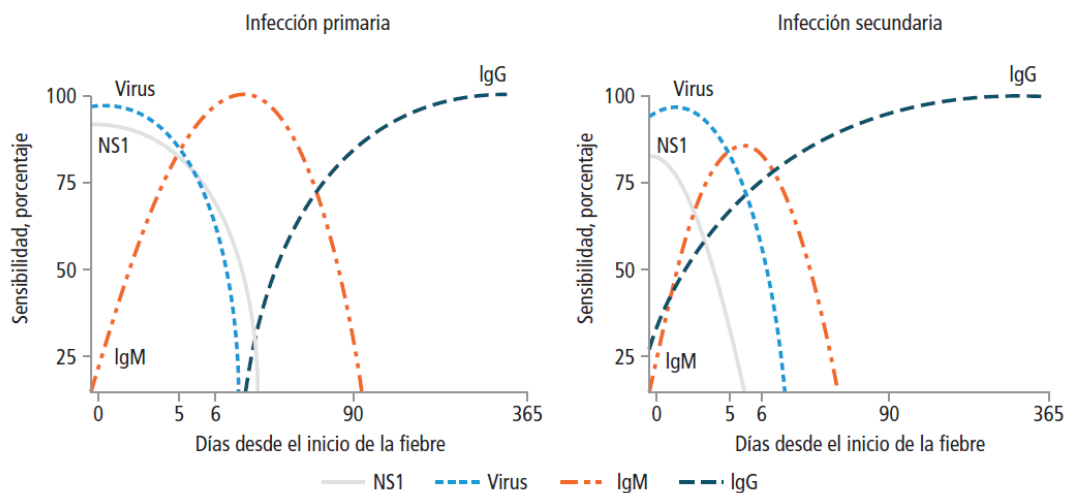


Figura 4. Cinética del virus del dengue, la proteína NS1 y los anticuerpos IgM e IgG en muestras de suero en infecciones primarias y secundarias. **Fuente:** Adaptada de Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades. Dengue Clinical Case Management (DCCM) course. Atlanta: CDC; 2018. Disponible en: <https://www.cdc.gov/dengue/training/cme/ccm/page53677.html>.

A medida que la enfermedad avanza, específicamente después del quinto día, se pueden detectar anticuerpos específicos contra el dengue en la sangre del paciente, aunque es posible que todavía haya presencia de ARN y antígenos del virus. Para identificar estos anticuerpos se utilizan pruebas serológicas, como la inhibición de la hemaglutinación (IH) y ELISA, que detectan la presencia de los anticuerpos IgM e IgG (37). En una infección primaria por dengue, la IgM puede empezar a detectarse en el suero alrededor del día 4, con su concentración aumentando hasta aproximadamente el día 6, y luego permanecer detectable durante varios meses. Por otro lado, la IgG empieza a elevarse después del periodo de recuperación. Sin embargo, en las infecciones secundarias, la situación cambia: mientras que los niveles de IgM pueden ser tan bajos que lleguen a ser indetectables, los títulos de IgG aumentan rápidamente, incluso tan pronto como el día 3 (Ver figura 4) (37). Estas fluctuaciones en los niveles de anticuerpos plantean desafíos en la interpretación y confirmación del diagnóstico de dengue. Por ello, la OMS establece que el diagnóstico definitivo del dengue se puede hacer si se observa una seroconversión de IgM a IgG o un aumento en los títulos de IgG de al menos cuatro veces en muestras de suero pareadas (18).

La OMS aconseja realizar pruebas de laboratorio en pacientes con sospecha o dengue confirmado. Es esencial hacer un hemograma al inicio y repetirlo diariamente, o al menos después del tercer y quinto día de síntomas. El hematocrito inicial es vital, ya que un aumento posterior puede indicar fuga de plasma. Es común encontrar leucopenia, linfocitos atípicos y trombocitopenia antes de la fase crítica, y no es aconsejable usar antibióticos profilácticos pese a la posible neutropenia. Las transaminasas pueden elevarse, indicando afectación hepática que puede señalar una gravedad en la progresión. También puede aumentar la creatina quinasa sérica, que podría ser un indicativo de miositis. Las fugas vasculares suelen manifestarse en el espacio pleural y peritoneal, por lo que se recomienda hacer una ecografía temprana para detectar anomalías como derrame pleural o acumulación de líquidos (18).

Una breve revisión de las complicaciones derivadas del dengue.

Los pacientes con dengue están sujetos a enfrentar diversas complicaciones que pueden intensificar la gravedad de su condición. Entre estas complicaciones, se incluyen problemas relacionados con el desbalance de fluidos, riesgos de infecciones bacterianas y fallos en diversos órganos como el corazón, el hígado, los riñones, los pulmones, el sistema neurológico y el sistema hematológico (18).

Sobrecarga Hídrica

En la etapa de recuperación del dengue, es común observar una reabsorción acelerada de líquidos. Estos, previamente, se habían distribuido en áreas intersticiales, como la pleura o el peritoneo, a raíz de la pérdida de plasma. Es crucial regular la administración de líquidos en este período para prevenir complicaciones relacionadas con la sobrecarga de líquidos. Un exceso en la administración de líquidos podría resultar en condiciones graves como el edema pulmonar o la insuficiencia cardíaca congestiva (18).

Coinfección bacteriana.

La coinfección bacteriana es una complicación que, aunque no es frecuente en todos los pacientes con dengue, puede resultar severa en los casos avanzados de la enfermedad. De hecho, a pesar de que sólo cerca del 7% de los pacientes con dengue manifiestan bacteriemia simultánea, un significativo 44% de las fatalidades vinculadas al dengue tienen relación con la coinfección bacteriana (18).

El origen principal de infección concurrente en pacientes con dengue es la bacteriemia primaria, siendo seguida de cerca por complicaciones como la neumonía, infecciones en las vías biliares y en el tracto urinario (18).

Dada la similitud sintomática entre el dengue y otras enfermedades, determinar una coinfección puede ser desafiante. Sin embargo, hay indicadores en pacientes con coinfecciones bacterianas, como niveles elevados de leucocitos, proteína C reactiva, lactato, procalcitonina, así como tiempos de coagulación prolongados (18).

Compromiso de órgano específico

Neurológico.

Se incluyen la encefalopatía, encefalitis, síndromes inmunomediados, trastornos neurooftálmicos y sangrados (39,40).

Hepático.

El DENV tiene la capacidad de infectar directamente el hígado, induciendo la apoptosis de los hepatocitos. Esta situación se traduce en un aumento en las enzimas hepáticas, observándose elevaciones en AST y ALT, las cuales son consideradas indicativas de formas severas del dengue (16).

Cardíaco.

La miocarditis emerge como la manifestación más crítica relacionada con el dengue. Las consecuencias varían desde alteraciones leves, como incrementos en los biomarcadores cardíacos o anomalías asintomáticas en el electrocardiograma, hasta síntomas severos como disnea, dolor torácico y, en casos extremos, muerte súbita (18).

Renal.

Si bien la insuficiencia renal asociada al dengue suele ser leve, manifestándose como desequilibrios en los electrolitos séricos, hematuria o proteinuria, existen casos donde se puede progresar a situaciones más complejas, como la lesión renal aguda (IRA) y el síndrome urémico hemolítico (41).

Pulmonar

Los individuos afectados por el dengue pueden enfrentarse a diversas alteraciones en el sistema respiratorio. Entre estas, el derrame pleural, el edema pulmonar no cardiogénico, la neumonitis, el síndrome de dificultad respiratoria aguda y la hemorragia pulmonar destacan como las principales complicaciones (18).

Hematológico.

Aunque son raras, estas complicaciones pueden tener graves consecuencias para el paciente. Las principales alteraciones hematológicas vinculadas a la infección por dengue son:

Trombocitopenia Persistente: Una disminución en el recuento de plaquetas que se mantiene en el tiempo.

Linfocitosis Hemofagocítica (HLH): Esta es una condición rara y potencialmente mortal. La HLH secundaria (sHLH) es un estado de hiperinflamación causado por una activación excesiva del sistema inmunológico, que puede ser gatillado por diversas afecciones, entre ellas las infecciones como el dengue. La principal característica de esta enfermedad es la activación excesiva de los macrófagos, llevando a la fagocitosis de las células sanguíneas y a una liberación excesiva de citoquinas proinflamatorias (18,42).

Poblaciones para tener en cuenta en nuestra práctica médica.

Adultos mayores:

Los adultos mayores se encuentran en una posición más vulnerable cuando se trata de infecciones por dengue. Tres factores principales contribuyen a este riesgo:

- *Inmunosenescencia:* Con el tiempo, el sistema inmunológico de las personas tiende a debilitarse, lo que reduce su capacidad para luchar contra infecciones y enfermedades.
- *Infección secundaria:* Con la edad, aumenta la posibilidad de haber estado expuesto al dengue en el pasado, lo que podría llevar a una infección secundaria, a menudo más grave que la primera.
- *Comorbilidades:* Los adultos mayores a menudo tienen enfermedades crónicas que pueden complicar o exacerbar los síntomas del dengue (43).

A causa de estos factores, los adultos mayores enfrentan una tasa de mortalidad por dengue significativamente más alta, con algunas investigaciones mostrando un riesgo de hasta siete veces mayor (18,43).

Pacientes con hipertensión:

El manejo del dengue en pacientes hipertensos requiere una atención especial, principalmente debido a los medicamentos que pueden estar tomando y a las alteraciones de la presión arterial inherentes a su condición:

- *Hipotensión Relativa:* En pacientes con hipertensión crónica, un descenso significativo de la presión arterial puede no detectarse si solo se buscan valores tradicionalmente bajos. Es esencial considerar una caída de 40 mmHg desde el valor basal como hipotensión en este grupo de pacientes.
- *Medicamentos:* Los medicamentos para la hipertensión pueden afectar la frecuencia cardíaca y la respuesta del cuerpo al shock. Por ejemplo, los bloqueadores β pueden reducir la frecuencia cardíaca. Es fundamental tener esto en cuenta al evaluar los signos vitales.
- *Manejo de medicación:* Durante un episodio de dengue, se puede necesitar ajustar la medicación antihipertensiva. Los diuréticos deben ser suspendidos, y otros antihipertensivos deben ser monitoreados de cerca y posiblemente interrumpidos si aparecen signos de fuga de plasma o shock (37).

Pacientes diabéticos

Los pacientes diabéticos enfrentan desafíos específicos durante una infección por dengue:

- *Descompensación metabólica:* El dengue puede precipitar situaciones graves en pacientes diabéticos, como cetoacidosis diabética e hiperglucemia hiperosmolar.
- *Diuresis osmótica:* La hiperglucemia puede provocar un aumento en la producción de orina, que puede agravar el desequilibrio de fluidos (hipovolemia) en estos pacientes.
- *Medicación:* La medicación antidiabética oral puede no ser adecuada durante una infección por dengue grave, ya que puede causar acidosis láctica y los vómitos pueden reducir su absorción. Se recomienda suspender estos medicamentos en casos graves (37).

Pacientes en tratamiento con anticoagulantes

El manejo de la terapia anticoagulante durante un episodio de dengue es complejo:

- *Riesgo de hemorragia:* Dado que el dengue puede llevar a una disminución en el recuento de plaquetas, los pacientes que toman anticoagulantes pueden tener un riesgo aumentado de hemorragia. Por lo que se sugiere suspender la terapia anticoagulante durante la fase crítica del dengue, especialmente cuando el recuento de plaquetas cae por debajo de $100,000/\mu\text{L}$. Sin embargo, para aquellos con un alto riesgo de eventos tromboembólicos, se puede considerar el uso de heparina no fraccionada, con monitoreo estricto (18).

Pacientes que toman estatinas:

Las estatinas son conocidas por sus efectos sobre el sistema cardiovascular, pero también han demostrado tener un papel en la respuesta inmune:

- *Efecto inmunomodulador:* Aunque algunas investigaciones sugieren que las estatinas pueden tener un efecto beneficioso en la modulación de la respuesta inmunitaria durante infecciones, los datos clínicos en humanos son menos concluyentes (44,45).

- *Efectos adversos:* Dado que el dengue puede causar una elevación de las enzimas hepáticas y musculares, y las estatinas tienen como efecto adverso común el aumento de transaminasas y creatina quinasa, se recomienda precaución al usar estatinas durante una infección por dengue (46).

Tratamiento

El tratamiento del dengue es principalmente de soporte y el objetivo es manejar y reducir los síntomas del paciente, así como prevenir complicaciones graves. No hay un tratamiento antiviral específico para el dengue (18).

- *Atención de Soporte:* La piedra angular del tratamiento del dengue es la atención de apoyo y el reconocimiento temprano de los signos de alarma.

Fase Febril:

- Durante esta fase, se debe tratar a los pacientes con reposo, antipiréticos e hidratación.
- Se debe educar al paciente sobre los signos de alarma y la posible fase crítica que podría seguir después de la defervescencia.
- Es importante monitorear de cerca a los pacientes con factores de riesgo de enfermedad grave.

Los fármacos preferibles para controlar la temperatura son el paracetamol y metamizol oral, debido a su perfil de seguridad.

Se deben evitar los antiinflamatorios no esteroideos y el ácido acetilsalicílico debido a su riesgo de hemorragia gastrointestinal y síndrome de Reye (47).

Uso de Corticosteroides

- Aunque se consideró el uso de corticosteroides para tratar el dengue grave debido al aspecto inflamatorio de la enfermedad, estudios recientes no han mostrado beneficios significativos (18).
- Una revisión Cochrane de 2014 tampoco mostró una reducción significativa en la progresión a enfermedad grave, hemorragia, trombocitopenia grave y mortalidad (47).

Como resultado, la OMS contraindica el uso de corticosteroides en las infecciones por dengue (47).

Manejo de la fuga de plasma y el shock en el dengue

Fuga de Plasma:

- Principal mecanismo del shock del dengue y una de las mayores preocupaciones en el dengue grave.
- Alrededor de la defervescencia, puede haber un empeoramiento de los síntomas y un aumento de la permeabilidad capilar (48).

Rehidratación:

- Esencial para prevenir o revertir el shock hipovolémico.

- La rehidratación oral puede ser adecuada en pacientes que pueden tolerar líquidos por vía oral.
- Aquellos que no pueden tolerar la ingestión oral, muestran un aumento persistente del hematocrito a pesar de la rehidratación oral o presentan signos de advertencia, deben ser tratados con líquidos intravenosos.

Recomendaciones de la OMS (48):

- Los pacientes con dengue grave deben ser admitidos en la UCI.
- Deben recibir expansión de líquidos.
- No hay beneficio demostrado de infusiones coloides sobre cristaloides. La expansión inicial con cristaloides es adecuada (47).

Guía para la reanimación con líquidos:

Se debe basar en parámetros clínicos que mejoren la circulación central y periférica, incluyendo:

- Disminución de la taquicardia.
- Mejora de la presión arterial o volumen del pulso.
- Retorno del tiempo de llenado capilar a menos de 3 segundos.
- Mejora en el nivel de conciencia.
- Producción de orina $\geq 0,5$ ml/kg/h.
- Disminución de la acidosis metabólica (18).

Las mediciones de hematocrito pueden ayudar a evaluar la respuesta al tratamiento con líquidos. Si el hematocrito baja, pero no hay mejoría clínica o si persiste el shock hipovolémico, es necesario buscar hemorragias ocultas (18).

Transfusión profiláctica de plaquetas en dengue

Dada la prevalencia de trombocitopenia en pacientes con dengue, el beneficio de la transfusión profiláctica de plaquetas ha sido un área de interés investigativo.

Hallazgos de investigaciones:

- Los ensayos controlados aleatorios que investigaron la transfusión de plaquetas en pacientes sin sangrado o con sangrado leve y con recuentos de plaquetas de $<20,000/\text{mm}^3$ y $<30,000/\text{mm}^3$, no mostraron reducciones significativas en la progresión hacia el sangrado severo (49,50).
- Se han reportado eventos adversos asociados con estas transfusiones, como la sobrecarga circulatoria y reacciones alérgicas.
- Hasta ahora, no existe una base de evidencia sólida que respalde la transfusión profiláctica de plaquetas en pacientes con dengue (18).

Directrices de la OMS:

La OMS recomienda dar prioridad a la transfusión de concentrados de glóbulos rojos frescos y brindar apoyo para las transfusiones de sangre completa en pacientes que experimentan sangrados significativos (18).

Categorización del tratamiento

Los pacientes con dengue pueden clasificarse en diferentes grupos según sus síntomas y necesidades de tratamiento:

Grupo A - Tratamiento en el hogar:

- Estos son pacientes con manifestaciones clínicas leves que pueden ser manejados en casa.
- Es fundamental educar al paciente y a su familia sobre los signos de alarma para que busquen atención médica si la condición empeora (31).

Grupo B1 - Remisión a unidades de dengue:

- Estos pacientes necesitan observación y manejo de su infección y afecciones asociadas.
- Podrían requerir monitoreo más cercano que los pacientes del Grupo A pero no necesariamente una intervención urgente.

Grupo B2 - Remisión para administración de líquidos intravenosos:

- Estos pacientes requieren una atención más intensiva que puede ser proporcionada en salas de dengue u hospitales secundarios.
- Se identifican por la necesidad de líquidos intravenosos debido a signos de alarma (31).

Grupo C - Tratamiento de urgencia:

- Estos pacientes presentan signos graves de dengue y requieren atención médica inmediata y avanzada.
- Es vital que se les brinde atención durante el traslado y que se les remita de manera urgente a un hospital con las capacidades adecuadas para manejar casos complejos de dengue (31).

A continuación, se describe el tratamiento establecido por la OMS para el manejo de dengue con signos de alarma y dengue grave (ver tabla 2) (31).

Categoría de intervención B2 – DCSA.
Criterios de grupo Es todo caso de dengue que presente uno o más de los siguientes signos o síntomas cerca de la caída de la fiebre y preferentemente a la caída de la fiebre: — dolor abdominal intenso o a la palpación del abdomen — vómitos persistentes — acumulación de líquidos (ascitis, derrame pleural o pericárdico) — sangrado de mucosas — letargo/irritabilidad — hipotensión postural (lipotimia) — hepatomegalia > 2 cm — aumento progresivo del hematocrito
Pruebas de laboratorio.

— hemograma completo antes de hidratar al paciente
— muestra para RT-PCR, NS1, IgM, e IgG al primer contacto. Repetir IgM, IgG de 10 a 14 días después de la primera muestra, si ninguna de las pruebas virales fue positiva.

Tratamiento

El no disponer de un hematocrito no debe retrasar el inicio de la hidratación.

- Administrar lactato de Ringer o Hartmann o solución salina 0,9%: 10 ml/kg en 1 h.
- Reevaluar: si persisten los signos de alarma y la diuresis es de menos de 1 ml/kg/h, repetir la carga con cristaloides isotónicos 1 o 2 veces más.
- Reevaluar: si se observa mejoría clínica y la diuresis es \geq de 1 ml/kg/h, reducir el goteo a 5-7 ml/kg/h y continuar por 2 a 4 h. Si continúa la mejoría clínica, reducir a 3-5 ml/kg/h por 2 a 4 h. Luego continuar el goteo a razón de 2-4 ml/kg/h por 2 a 4 horas según las necesidades del paciente. — Reevaluar el estado clínico del paciente. Repetir el hematocrito y, si continúa igual o tiene un aumento mínimo, continuar el goteo a razón de 2-4 ml/kg/h por 2 a 4 h más.
- Si hay deterioro de signos vitales o incremento rápido del hematocrito: tratar como Grupo C y referir al siguiente nivel de atención.
- Reevaluar el estado clínico del paciente, repetir el hematocrito y modificar la velocidad de infusión de líquidos.
- Reducir gradualmente la velocidad de los líquidos cuando el volumen de fuga de plasma disminuya o haya finalizado la fase crítica.

Criterios de mejoría clínica

- desaparición progresiva de los signos de alarma
- remisión progresiva de la sintomatología general
- signos vitales estables
- diuresis normal o aumentada
- disminución del hematocrito a menos del valor base en un paciente estable — buena tolerancia a la vía oral — recuperación del apetito

Evaluación horaria de

- signos vitales y perfusión periférica hasta 4 h después de finalizada la fase crítica
- diuresis hasta 4 a 6 h después de finalizada la fase crítica
- hematocrito antes y después de la reanimación con líquidos, luego cada 12 a 24 h — glicemia cada 12 o 24 h
- otros estudios (según órgano afectado y enfermedad asociada)

Notificación a epidemiología en un plazo de 24 horas.

Categoría de intervención C - DG

Criterios de grupo

Todo caso de dengue que tenga una o más de las siguientes manifestaciones:

1. Choque o dificultad respiratoria debido a extravasación grave de plasma. Choque evidente por: pulso débil o indetectable, taquicardia, extremidades frías y llenado capilar >2 segundos, presión de pulso ≤ 20 mmHg; hipotensión en fase tardía.
2. Sangrado grave: según la evaluación del médico tratante (ejemplo: hematemesis, melena, metrorragia voluminosa, sangrado del sistema nervioso central).
3. Compromiso grave de órganos: tales como daño hepático (AST o ALT ≥ 1000 UI), sistema nervioso central (alteración de conciencia), corazón (miocarditis) u otros órganos.

Pruebas de laboratorio

Hemograma completo, RT-PCR o NS1 (primeros cuatro días de la enfermedad) e IgM/ IgG (a partir del quinto día del inicio de la enfermedad).

Si los resultados de las pruebas RT-PCR o NS1 son negativos, repetir IgM e IgG 14 a 21 días después de haber tomado la primera muestra.

Otras pruebas según el órgano afectado, por ejemplo, transaminasas, gases arteriales, electrolitos, glicemia, nitrógeno ureico y creatinina, enzimas cardíacas, cultivos, radiografía de tórax, ultrasonografía torácica o abdominal o ambas, ecocardiograma, electrocardiograma.

Tratamiento del choque

Obtener un hematocrito antes de hidratar al paciente; el no disponer de hematocrito no debe retrasar el inicio de la hidratación.

— ABC y monitoreo de signos vitales cada 5 a 30 minutos

— Oxigenoterapia

— Iniciar hidratación intravenosa con cristaloides (lactato de Ringer o solución salina 0,9%) a 20 ml/kg en 15 a 30 min. (a la embarazada y a los adultos mayores de 65 años los bolos se administran a 10 ml/kg en 15 a 30 minutos).

— Si desaparecen los signos de choque, disminuir el volumen de líquido a 10 ml/ kg/h; continuar por 1 a 2 h. Repetir el hematocrito.

— Si la evolución es satisfactoria, disminuir el goteo a razón de 5-7 ml/kg/h, por 4 a 6 h; continuar a razón de 3-5 ml/kg/h por 2 a 4 h, luego mantener a 2-4 ml/kg/h, por 24 a 48 h.

— Si no hay mejoría, administrar un segundo bolo con lactato de Ringer o solución salina 0,9% a 20 ml/ kg en 15 a 30 min. (a las embarazada y los adultos mayores de 65 años, 10 ml/kg). Si hay mejoría, disminuir el goteo a 10 ml/ kg/h y continuar por 1 a 2 horas. Si continua la mejoría, disminuir el goteo a 5-7 ml/kg/h, por 4 a 6 h y continuar la hidratación como se señaló anteriormente.

— Si no hay mejoría repetir un tercer bolo con lactato de Ringer o solución salina 0,9% a 20 ml/kg en 15 a 30 minutos

— Si hay mejoría, disminuir el goteo a 10 ml/kg/h y continuar el goteo por 1 a 2 horas. Si continua la mejoría, disminuir el goteo a 5-7 ml/kg/h, por 4 a 6 h y continuar la hidratación como se señaló anteriormente.

— Repita el hematocrito. Si continúa alto en comparación con el de base, se puede continuar con cristaloides o cambiar la solución IV a coloides. Reevaluar después de la reanimación. Si se observa mejoría, cambiar a solución cristaloides 10 ml/kg/h, por 1 a 2 h y continuar la reducción del goteo como se mencionó antes.

— Si el paciente continúa en choque, administrar coloides por segunda vez en la misma dosis y tiempo ya señalados. Continuar con cristaloides, según se indicó anteriormente

— Si el paciente sigue inestable, revisar al hematocrito tomado después de cualquier bolo anterior. El hematocrito que ha disminuido bruscamente y la inestabilidad hemodinámica sugieren sangrado y la necesidad urgente de tomar una prueba cruzada y transfundir sangre o derivados inmediatamente. Tratamiento de la hemorragia: glóbulos rojos 5-10 ml/kg o sangre fresca a 10-20 ml/kg — Si el paciente no mejora, evaluar nuevamente la situación hemodinámica.

— Evaluar la función de bomba (miocardiopatía, miocarditis) defina el uso de aminas. — Evaluar las condiciones médicas concomitantes (cardiopatía, neumopatía, vasculopatía, nefropatía, diabetes, obesidad, embarazo). Estabilizar la afección de base. — Valorar la acidosis persistente y el riesgo de hemorragia oculta y tratarlas.

Notificar a epidemiología en un plazo de 24 horas.

Criterios de alta para las categorías B1, B2 y C
Todos estos criterios deben cumplirse a la vez: — ausencia de fiebre por 48 horas, sin haberse administrado antipiréticos — mejoría del estado clínico <ul style="list-style-type: none">• bienestar general• buen apetito• estado hemodinámico normal• diuresis normal o aumentada• sin dificultad respiratoria• sin evidencia de sangrado — recuento de plaquetas con tendencia ascendente — hematocrito estable sin administración de líquidos intravenosos

Tabla 2. Manejo de dengue según categoría establecida por la OMS (31). **Tomado de:** Organización Panamericana de la Salud. Dengue: guías para la atención de enfermos en la Región de las Américas. 2.ed. Washington, DC: OPS, 2016 (31).

Por otro lado, basándonos en el informe especial emitido por la OPS titulado "Síntesis de evidencia: Directrices para el diagnóstico y el tratamiento del dengue, el chikunguña y el zika en la Región de las Américas", publicado en 2022, donde este informe fue confeccionado utilizando los métodos de desarrollo rápido de guías GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) (31). Se establecen algunas recomendaciones referentes al tratamiento, las cuales se pueden consultar en la tabla 3.

TRATAMIENTO BASADO EN LA EVIDENCIA.
En pacientes con diagnóstico de arbovirosis, ¿debe utilizarse un esquema de hidratación oral intensa? Se recomienda utilizar un esquema de hidratación oral intensa en los pacientes con dengue para disminuir la progresión a las formas graves y la aparición de complicaciones de la enfermedad. Teniendo en cuenta que la intervención no es costosa, es de fácil implementación y funcionamiento, y generaría grandes beneficios —sobre todo en el contexto de una epidemia. Fuerza de recomendación: Fuerte Certeza de evidencia Baja

En pacientes con dengue y signos de alarma, ¿debe indicarse hidratación parenteral?

Se recomienda indicar hidratación parenteral en pacientes con dengue y, al menos, un signo de alarma.

Fuerza de recomendación: Fuerte

Certeza de evidencia Muy baja

La recomendación FUERTE se sustenta en la primera situación paradigmática en la que se justifica una recomendación FUERTE con certeza BAJA de la evidencia (posibles beneficios en contexto de una situación potencialmente catastrófica).

Consideraciones adicionales

- En el contexto de una epidemia, la intervención puede implementarse en unidades de hidratación con el objetivo de reducir las hospitalizaciones y el ingreso a salas de cuidados intensivos.

En pacientes con arbovirosis que reciben hidratación parenteral, ¿debe iniciarse la reanimación con cristaloides o coloides?

Se recomienda usar cristaloides en lugar de coloides en el manejo inicial de pacientes con choque por dengue.

Fuerza de recomendación: Fuerte

Certeza de evidencia Baja

La recomendación FUERTE se sustenta en la tercera situación paradigmática en la que se justifica una recomendación FUERTE con certeza BAJA en la evidencia (potencial equivalencia de efectos beneficiosos, pero una opción es más segura o menos costosa)

Consideraciones adicionales

- Es conveniente que la reanimación se realice en un ámbito controlado en el que se evalúen periódicamente los parámetros hemodinámicos para poder determinar si la reacción fue la adecuada.

En pacientes con dengue y trombocitopenia, ¿debe indicarse transfusión de hemocomponentes (concentrado de plaquetas o plasma fresco congelado)?

Se recomienda no transfundir hemocomponentes (concentrado de plaquetas, plasma fresco congelado) a los pacientes con dengue y trombocitopenia.

Fuerza de recomendación: Fuerte

Certeza de evidencia Muy baja

La recomendación FUERTE se sustenta en la segunda situación paradigmática en la que se justifica una recomendación FUERTE con certeza BAJA en la evidencia (incertidumbre en beneficios con certeza MODERADA o ALTA de los daños).

Consideraciones adicionales

- La recomendación aplica a todos los pacientes con dengue y trombocitopenia, independientemente del recuento plaquetario.

<p>- La recomendación no aplica a aquellos pacientes con hemorragia u otras situaciones que predisponen al sangrado (p. ej., embarazo). En dichas situaciones debe considerarse la indicación de la transfusión de hemocomponentes</p>
<p>En pacientes con arbovirosis, ¿qué intervenciones farmacológicas pueden indicarse para el manejo de los síntomas?</p> <p>Se sugiere el uso de paracetamol (acetaminofeno) o metamizol en lugar de otros antiinflamatorios no esteroideos (AINE), antihistamínicos o antiinflamatorios esteroideos para el manejo sintomático inicial en los pacientes con arbovirosis.</p> <p>Fuerza de recomendación: Condicional Certeza de evidencia Muy baja a baja</p>
<p>En pacientes con arbovirosis grave, ¿debe indicarse tratamiento con esteroides sistémicos?</p> <p>Se sugiere no administrar esteroides sistémicos a pacientes con choque por dengue</p> <p>Fuerza de recomendación: Condicional Certeza de evidencia Muy baja</p> <p>No se identificó evidencia confiable a fin de determinar el impacto de esta intervención en pacientes con dengue grave sin choque, o pacientes con zika o chikunguña.</p>
<p>En pacientes con arbovirosis grave, ¿debe indicarse tratamiento con inmunoglobulinas?</p> <p>Se sugiere no indicar inmunoglobulinas para el tratamiento del dengue grave.</p> <p>Fuerza de recomendación: Condicional Certeza de evidencia Muy baja</p>

Tabla 3. Recomendaciones sobre el tratamiento del dengue en las Américas. **Adaptado de:** Organización Panamericana de la Salud. Síntesis de evidencia: Directrices para el diagnóstico y el tratamiento del dengue, el chikunguña y el zika en la Región de las Américas. Rev Panam Salud Publica. 2022;46:e82. <https://doi.org/10.26633/RPSP.2022.82>

¿Y qué hay sobre las vacunas?

Ante la ausencia de un antiviral potente, el desafío de desarrollar una vacuna eficaz para el dengue cobra mayor relevancia, con el objetivo primordial de evitar la infección y sus formas graves. Actualmente, contamos con dos vacunas tetravalentes reconocidas y aprobadas en diferentes regiones: CYD-TDV, una innovación de Sanofi Pasteur, y TAK-003, diseñada por Takeda.

La vacuna CYD-TDV, pionera en su campo, es una fórmula tetravalente recombinante que utiliza el virus atenuado de la Fiebre Amarilla 17D como su estructura fundamental. Se caracteriza por combinar elementos del virus de la Fiebre Amarilla 17D con partes de los diferentes serotipos del DENV. Su eficiencia oscila entre el 56.5% y el 60.8%, logrando una protección específica superior al 70% para las variantes DENV3 y DENV4, mientras que para DENV1 y DENV2 se encuentra en el rango del 40-50%.

Los estudios clínicos han revelado una eficacia del 65.6% en jóvenes a partir de 9 años y del 44.6% en aquellos menores de esa edad. Se cree que esta variabilidad en la eficacia se relaciona con exposiciones previas al virus, ya que individuos con antecedentes de infección mostraron una mayor cantidad de anticuerpos neutralizantes comparados con aquellos sin antecedentes (51,52).

A raíz del elevado riesgo de hospitalización observado en los participantes del estudio que no tenían antecedentes de infección por DENV, el Comité Asesor Global de Seguridad de Vacunas de la OMS determinó que las personas sin una previa infección por DENV no deberían recibir la vacuna CYD-TDV. Estas conclusiones ponen restricciones al empleo de la vacuna CYD-TDV en poblaciones infantiles, quienes representan un segmento con alta susceptibilidad a manifestaciones severas de la enfermedad (51).

La vacuna TAK-003, autorizada recientemente, está basada en un virus DENV2 atenuado y un virus quimérico de ADN recombinante. Los ensayos de fase 3 mostraron que a los 12 meses después de dos dosis, la eficacia fue del 80.9% (IC del 95%: 75.2-85.3), disminuyendo al 73.3% a los 18 meses, 72.7% a los 24 meses, y 62% a los 36 meses. En términos de protección contra hospitalización, fue del 95.4% a los 12 meses y del 90.4% a los 18 meses. Sin embargo, hubo una mayor tasa de hospitalización por DENV3 en individuos previamente seronegativos comparada con el grupo de control (18,53)

Declaración de conflictos de interés:

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés en la realización de este texto.

Bibliografía

1. Whitehorn J, Kien DTH, Nguyen NM, Nguyen HL, Kyrillos PP, Carrington LB, et al. Comparative susceptibility of *Aedes albopictus* and *Aedes aegypti* to dengue virus infection after feeding on blood of viremic humans: Implications for public health. *Journal of Infectious Diseases*. 2015 Oct 15;212(8):1182–90.
2. Danis-Lozano R, Díaz-González EE, Malo-García IR, Rodríguez MH, Ramos-Castañeda J, Juárez-Palma L, et al. Vertical transmission of dengue virus in *Aedes aegypti* and its role in the epidemiological persistence of dengue in Central and Southern Mexico. *Tropical Medicine and International Health*. 2019 Nov 1;24(11):1311–9.
3. Reveiz L. Evidence synthesis: guidelines for diagnosis and treatment of dengue, chikungunya, and zika in the Region of the Americas. *Revista Panamericana de Salud Pública/Pan American Journal of Public Health*. 2022;46.
4. Buchs A, Conde A, Frank A, Gottet C, Hedrich N, Lovey T, et al. The threat of dengue in Europe. Vols. 49–50, *New Microbes and New Infections*. Elsevier Ltd; 2022.
5. Brady OJ, Hay SI. Annual Review of Entomology The Global Expansion of Dengue: How *Aedes aegypti* Mosquitoes Enabled the First Pandemic Arbovirus. 2019; Available from: <https://doi.org/10.1146/annurev-ento-011019->
6. Messina JP, Brady OJ, Golding N, Kraemer MUG, Wint GRW, Ray SE, et al. The current and future global distribution and population at risk of dengue. *Nat Microbiol*. 2019 Sep 1;4(9):1508–15.
7. Thomson MC, Stanberry LR. Climate Change and Vectorborne Diseases. *New England Journal of Medicine*. 2022 Nov 24;387(21):1969–78.
8. Castillo-Méndez M, Valverde-Garduño V. *Aedes aegypti* Immune Response and Its Potential Impact on Dengue Virus Transmission. *Viral Immunol*. 2020 Jan 1;33(1):38–47.

9. Lizuain AA, Maffey L, Garzón M, Leporace M, Soto D, Diaz P, et al. Larval Competition between *Aedes albopictus* and *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) in Argentina: Coexistence and Implications in the Distribution of the Asian Tiger Mosquito. *J Med Entomol*. 2022 Sep 1;59(5):1636–45.
10. Organización Panamericana de la Salud / Organización Mundial de la Salud. Actualización Epidemiológica: Dengue en la Región de las Américas. 5 de julio de 2023. Washington, D.C. OPS/OMS. 2023 [Internet]. Available from: <https://opendata.paho.org/es>
11. Instituto Nacional de Salud. Boletín Epidemiológico Semanas: Semana Epidemiológica 33 del 13 al 19 de Agosto de 2023. Colombia Potencia de Vida. 2023.
12. Mustafa MS, Rasotgi V, Jain S, Gupta V. Discovery of fifth serotype of dengue virus (denv-5): A new public health dilemma in dengue control. Vol. 71, *Medical Journal Armed Forces India*. Medical Journal Armed Forces India; 2015. p. 67–70.
13. Kuhn RJ, Zhang W, Rossmann MG, Pletnev S V, Corver J, Lenches E, et al. Structure of Dengue Virus: Implications for Flavivirus Organization, Maturation, and Fusion. Vol. 108, *Cell*. 2002.
14. Khetarpal N, Khanna I. Dengue Fever: Causes, Complications, and Vaccine Strategies. Vol. 2016, *Journal of Immunology Research*. Hindawi Publishing Corporation; 2016.
15. Chan M, Johansson MA. The Incubation Periods of Dengue Viruses. *PLoS One*. 2012 Nov 30;7(11).
16. Guzman MG, Gubler DJ, Izquierdo A, Martinez E, Halstead SB. Dengue infection. *Nat Rev Dis Primers*. 2016 Aug 18;2.
17. Chen HR, Lai YC, Yeh TM. Dengue virus non-structural protein 1: A pathogenic factor, therapeutic target, and vaccine candidate. Vol. 25, *Journal of Biomedical Science*. BioMed Central Ltd.; 2018.
18. Tejo AM, Hamasaki DT, Menezes LM, Ho YL. Severe dengue in the intensive care unit. *Journal of Intensive Medicine*. Chinese Medical Association; 2023.
19. Rey FA, Stiasny K, Vaney M, Dellarole M, Heinz FX. The bright and the dark side of human antibody responses to flaviviruses: lessons for vaccine design. *EMBO Rep*. 2018 Feb;19(2):206–24.
20. Roy SK, Bhattacharjee S. Dengue virus: Epidemiology, biology, and disease aetiology. Vol. 67, *Canadian Journal of Microbiology*. Canadian Science Publishing; 2021. p. 687–702.
21. Meuren LM, Prestes EB, Papa MP, de Carvalho LRP, Mustafá YM, da Costa LS, et al. Infection of Endothelial Cells by Dengue Virus Induces ROS Production by Different Sources Affecting Virus Replication, Cellular Activation, Death and Vascular Permeability. *Front Immunol*. 2022 Feb 2;13.
22. Sekaran SD, Ismail AA, Theragarajan G, Chandramathi S, Rahman SKH, Mani RR, et al. Host immune response against DENV and ZIKV infections. Vol. 12, *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. Frontiers Media S.A.; 2022.
23. Beatty PR, Puerta-Guardo H, Killingbeck SS, Glasner DR, Hopkins K, Harris E. Dengue virus NS1 triggers endothelial permeability and vascular leak that is prevented by NS1 vaccination [Internet]. Available from: www.ScienceTranslationalMedicine.org
24. Dib PRB, Quirino-Teixeira AC, Merij LB, Pinheiro MBM, Rozini SV, Andrade FB, et al. Innate immune receptors in platelets and platelet-leukocyte interactions. Vol. 108, *Journal of Leukocyte Biology*. John Wiley and Sons Inc; 2020. p. 1157–82.
25. Chuansumrit A, Chaiyaratana W. Hemostatic derangement in dengue hemorrhagic fever. Vol. 133, *Thrombosis Research*. 2014. p. 10–6.
26. Anders KL, Nguyet NM, Chau NVV, Hung NT, Thuy TT, Lien LB, et al. Epidemiological factors associated with dengue shock syndrome and mortality in hospitalized dengue patients in Ho Chi Minh City, Vietnam. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 2011;84(1):127–34.
27. Guzman MG, Kouri G, Bravo J, Valdes L, Susanavazquez (' , Halsteadt3 SB. Original Report Effect of age on outcome of secondary dengue 2 infections.
28. Grange L, Simon-Lorieri E, Sakuntabhai A, Gresh L, Paul R, Harris E. Epidemiological factors associated with high global frequency of inapparent dengue virus infections *Microbial Immunology*. 2014; Available from: www.frontiersin.org:www.frontiersin.org
29. Agrawal V, Dinh PC, Fung C, Monahan PO, Althouse SK, Norton K, et al. Adverse Health Outcomes among U.S. Testicular Cancer Survivors after Cisplatin-Based Chemotherapy vs. Surgical Management. Available from: <https://academic.oup.com/jncics/advance-articleabstract/doi/10.1093/jncics/pkz079/5583763>
30. Wong JM, Adams LE, Durbin AP, Muñoz-Jordán JL, Poehling KA, Sánchez-González LM, et al. Dengue: A Growing Problem With New Interventions. Vol. 149, *Pediatrics*. NLM (Medline); 2022.

31. Organización Panamericana de la Salud. Dengue: guías para la atención de enfermos en la Región de las Américas. 2.ed. Washington, DC: OPS, 2016.
32. Wilder-Smith A, Ooi EE, Horstick O, Wills B. Dengue. Vol. 393, *The Lancet*. Lancet Publishing Group; 2019. p. 350–63.
33. Lee TH, Lee LK, Lye DC, Leo YS. Current management of severe dengue infection. Vol. 15, *Expert Review of Anti-Infective Therapy*. Taylor and Francis Ltd; 2017. p. 67–78.
34. Muller DA, Depelseñaire ACI, Young PR. Clinical and laboratory diagnosis of dengue virus infection. *Journal of Infectious Diseases*. 2017;215:S89–95.
35. García G, González N, Pérez AB, Sierra B, Aguirre E, Rizo D, et al. Long-term persistence of clinical symptoms in dengue-infected persons and its association with immunological disorders. *International Journal of Infectious Diseases*. 2011 Jan;15(1).
36. Dengue: guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control: new edition [Internet]. Available from: www.who.int/tdr
37. Parkash O, Shueb RH. Diagnosis of dengue infection using conventional and biosensor based techniques. Vol. 7, *Viruses*. MDPI AG; 2015. p. 5410–27.
38. Kok BH, Lim HT, Lim CP, Lai NS, Leow CY, Leow CH. Dengue virus infection – a review of pathogenesis, vaccines, diagnosis and therapy. Vol. 324, *Virus Research*. Elsevier B.V.; 2023.
39. Carod-Artal FJ, Wichmann O, Farrar J, Gascón J. Neurological complications of dengue virus infection. Vol. 12, *The Lancet Neurology*. 2013. p. 906–19.
40. Sejvar JJ. Neurological manifestations of dengue virus infection. In: *Dengue and Dengue Hemorrhagic Fever: Second Edition*. CABI International; 2014. p. 145–67.
41. Burdmann EA. Flaviviruses and Kidney Diseases. Vol. 26, *Advances in Chronic Kidney Disease*. W.B. Saunders; 2019. p. 198–206.
42. Karras A, Hermine O. Syndrome d'activation macrophagique Hemophagocytic syndrome [Internet]. 2002. Available from: www.elsevier.com/locate/revmed
43. Lin RJ, Lee TH, Leo YS. Dengue in the elderly: a review. Vol. 15, *Expert Review of Antinfective Therapy*. Taylor and Francis Ltd; 2017. p. 729–35.
44. Martínez-Gutiérrez M, Correa-Londoño LA, Castellanos JE, Gallego-Gómez JC, Osorio JE. Lovastatin delays infection and increases survival rates in AG129 mice infected with dengue virus serotype 2. *PLoS One*. 2014 Feb 21;9(2).
45. Martínez-Gutiérrez M, Castellanos JE, Gallego-Gómez JC. Statins reduce dengue virus production via decreased virion assembly. *Intervirology*. 2011 Jun;54(4):202–16.
46. Chia PY, Htun HL, Ling WP, Leo YS, Yeo TW, Lye DCB. Hyperlipidemia, statin use and dengue severity. *Sci Rep*. 2018 Dec 1;8(1).
47. Reveiz L. Evidence synthesis: guidelines for diagnosis and treatment of dengue, chikungunya, and zika in the Region of the Americas. *Revista Panamericana de Salud Publica/Pan American Journal of Public Health*. 2022;46.
48. Organizació Mundial de la Salut. World Health Organization & UNICEF/UNDP/World Bank/WHO. Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases. Handbook for clinical management of dengue. Switzerland: World Health Organization; 2012.
49. Assir MZK, Kamran U, Ahmad HI, Bashir S, Mansoor H, Anees S Bin, et al. Effectiveness of platelet transfusion in dengue fever: A randomized controlled trial. *Transfusion Medicine and Hemotherapy*. 2013 Oct;40(5):362–8.
50. Lye DC, Archuleta S, Syed-Omar SF, Low JG, Oh HM, Wei Y, et al. Prophylactic platelet transfusion plus supportive care versus supportive care alone in adults with dengue and thrombocytopenia: a multicentre, open-label, randomised, superiority trial. *The Lancet*. 2017 Apr 22;389(10079):1611–8.
51. Silva JP, Fernandez-Sesma A. Challenges on the development of a dengue vaccine: a comprehensive review of the state of the art. Vol. 104, *Journal of General Virology*. Microbiology Society; 2023.
52. Villar L, Dayan GH, Arredondo-García JL, Rivera DM, Cunha R, Deseda C, et al. Efficacy of a Tetravalent Dengue Vaccine in Children in Latin America. *New England Journal of Medicine*. 2015 Jan 8;372(2):113–23.
53. Hou J, Ye W, Chen J. Current Development and Challenges of Tetravalent Live-Attenuated Dengue Vaccines. Vol. 13, *Frontiers in Immunology*. Frontiers Media S.A.; 2022.