



UNIVERSIDAD  
CATÓLICA  
DE CUENCA

**UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA**

*Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo*

**UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR**

**CARRERA DE MEDICINA**

**FACTORES DE RIESGO, DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO  
ASOCIADOS A LA INFECCIÓN POR DENGUE. REVISIÓN  
SISTEMÁTICA**

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL  
TÍTULO DE MÉDICA**

**AUTOR: JESSICA XIMENA HUMALA ROJAS**

**DIRECTOR: MD. JACINTO EUGENIO PÉREZ RAMÍREZ, ESP.**

**AZOGUES - ECUADOR**

**2023**

**DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO**



**UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA SEDE AZOGUES**

*Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo*

**UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR**

**CARRERA DE MEDICINA**

**FACTORES DE RIESGO, DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO  
ASOCIADOS A LA INFECCIÓN POR DENGUE. REVISIÓN  
SISTEMÁTICA**

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL  
TÍTULO DE MÉDICA**

**AUTOR: JESSICA XIMENA HUMALA ROJAS**

**DIRECTOR: MD JACINTO EUGENIO PÉREZ RAMÍREZ, ESP.**

**AZOGUES -ECUADOR**

**2023**

**DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO**



### Declaratoria de Autoría y Responsabilidad

**Jessica Ximena Humala Rojas** portador(a) de la cédula de ciudadanía N° **0302295993**. Declaro ser el autor de la obra: **"Factores de riesgo, diagnóstico y tratamiento asociados a la infección por Dengue. Revisión sistemática"**, sobre la cual me hago responsable sobre las opiniones, versiones e ideas expresadas. Declaro que la misma ha sido elaborada respetando los derechos de propiedad intelectual de terceros y eximo a la Universidad Católica de Cuenca sobre cualquier reclamación que pudiera existir al respecto. Declaro finalmente que mi obra ha sido realizada cumpliendo con todos los requisitos legales, éticos y bioéticos de investigación, que la misma no incumple con la normativa nacional e internacional en el área específica de investigación, sobre la que también me responsabilizo y eximo a la Universidad Católica de Cuenca de toda reclamación al respecto.

Azogues, **31 de Octubre de 2023**

**Jessica Ximena Humala Rojas**

**C.I. 0302295993**

Azogues, 31 de octubre de 2023

### CERTIFICACION DEL TUTOR

Presente

De mi consideración

Certifico que el presente trabajo de titulación denominado **“Factores de riesgo, diagnóstico y tratamiento asociados a la infección por Dengue. Revisión sistemática”**, realizado por la señorita estudiante Jessica Ximena Humala Rojas , con documento de identidad: 0302295993, previo a la obtención del título de Médico/a ha sido asesorado, orientado, revisado y supervisado durante su ejecución, bajo mi tutoría en todo el proceso, por lo que certifico que el presente documento, fue desarrollado siguiendo los parámetros del método científico, se sujeta a las normas éticas de investigación que exige la Universidad Católica de Cuenca, por lo que está expedito para su presentación y sustentación ante el respectivo tribunal.

Por la atención que sepa dar a la presente me suscribo de Usted con sentimientos de gratitud y estima.

Atentamente,



**DR. JACINTO EUGENIO PÉREZ RAMÍREZ**

**Médico Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria**

**CI: 0302014949**

**TUTOR**

## **DEDICATORIA**

Cada esfuerzo tiene su recompensa y tras años de recorrer este largo camino, le dedico mi trabajo y sacrificio primeramente a Dios y la Virgen de la Nube, quien me brindo fortaleza para seguir adelante.

A todas las mujeres que, gracias a nuestro coraje, valentia e inteligencia nos hemos abierto camino donde antes nos fue negado, llegaremos hasta donde nos proponamos.

## **AGRADECIMIENTO**

Agradezco a Dios quien me brindó la oportunidad de seguir mis sueños; A mis padres, Marcelo Humala y Ximena Rojas quienes han sido mi ejemplo a seguir, demostrándome el amor y apoyo incondicional en toda mi vida, son mi fuente de admiración y respeto, gracias a ustedes he podido llegar a este punto importante de mi vida y les viviré agradecida con todo el amor de su hija.

A mis hermanas, Anahimary Humala y Amarelis Humala quienes son mi motivación, mi pilar, mi fortaleza y mi apoyo, gracias por acompañarme cuando las necesitaba.

A mi querida abuelita Lucrecia Rojas y mi tía Angélica Humala quienes siempre han sido un apoyo de amor y consejo incondicional les agradezco por estar en los momentos difíciles y apoyarme en mi carrera.

A mis amigos, Karla, Susan, Bryan y Marisol culminaremos esta etapa de nuestras vidas, gracias por estar en los momentos que se necesitaba una mano amiga, por las bromas, las desveladas, las peleas y las risas hemos sido unos grandes compañeros, colegas y hermanos dentro y fuera de las aulas, siempre estarán en mi corazón.

# **Factores de riesgo, diagnóstico y tratamiento asociados a la infección por Dengue. Revisión sistemática**

Jessica Ximena Humala Rojas, Jacinto Eugenio Pérez Ramírez

Universidad Católica de Cuenca [jxhumalar93@est.ucacue.edu.ec](mailto:jxhumalar93@est.ucacue.edu.ec)

## **RESUMEN**

El Dengue en los últimos años incrementó su mortalidad a nivel mundial, las interacciones de los factores de riesgo contribuyen al desarrollo de complicaciones, se han establecido distintas directrices para un correcto diagnóstico y tratamiento **Objetivo:** Determinar los factores de riesgo, diagnóstico y tratamiento asociados a la infección por Dengue mediante una revisión sistemática.

**Método:** Se presenta una revisión sistemática, siendo de tipo descriptivo, bajo la norma PRISMA 2020. Utilizando las bases de datos: Pubmed, Scielo, Scopus, Redalyc, Google académico, UptoDate, OPS y MSP en el período 2019 al 2023 en inglés y español.

**Resultados:** Se obtuvo 50 fuentes de datos, ante los criterios establecidos se abordaron 27 artículos. Dentro de los factores que promueven la propagación del dengue se observa períodos lluviosos junto con la mala higienización zonal. El sexo más afectado son las mujeres, además los extremos de la vida, las comorbilidades del huésped o cursar una segunda infección por dengue aumenta la mortalidad. La sospecha clínica más un examen de laboratorio aumenta la eficacia del diagnóstico. El tratamiento consiste en abordar la sintomatología más terapia de hidratación.

**Conclusión:** Los factores ambientales y sociodemográfico están relacionados con la mortalidad y propagación del dengue, el diagnóstico es clínico y mediante una prueba de laboratorio para la confirmación de la infección, en el tratamiento se administra paracetamol, más hidratación oral y en casos graves reanimación con cristaloides/coloides, las vacunas más aceptadas son Dengvaxia y TAK-003.

*Palabras clave:* dengue, fiebre del dengue, vacunas contra el dengue, dengue grave, virus del dengue

*Risk factors, diagnosis and treatment associated with Dengue infection. A systematic review*

**ABSTRACT**

Dengue has experienced an increase in global mortality in recent years. The interactions of risk factors contribute to the development of complications. Different guidelines have been established for a correct diagnosis and treatment. **Objective:** To determine the risk factors, diagnosis, and treatment associated with Dengue infection through a systematic review.

**Method:** A descriptive systematic review was conducted under the PRISMA 2020 standard. Various databases, including PubMed, SciELO, Scopus, Redalyc, Google Scholar, UpToDate, Pan American Health Organization, and World Health Organization, were utilized to search for relevant literature from 2019 to 2023 in English and Spanish.

**Results:** Fifty data sources were obtained, and 27 articles were selected based on predetermined criteria. Among the factors contributing to the spread of Dengue, the study observed the influence of rainy periods and poor sanitation in the affected areas. Women are more affected by the disease. Senior years, comorbidities in the host, or experiencing a second Dengue infection were associated with increased mortality rates. Clinical suspicion combined with laboratory testing enhances the effectiveness of diagnosis. Treatment involves managing symptoms with hydration therapy.

**Conclusion:** Environmental and sociodemographic factors are related to Dengue mortality and its spread. Clinical diagnosis is supported by laboratory testing for confirmation of the infection. Treatment includes administering paracetamol, oral hydration, and, in severe cases, resuscitation with crystalloids/colloids. The most accepted vaccines are Dengvaxia and TAK-003.

*Keywords:* dengue, dengue fever, dengue vaccines, severe dengue, dengue virus

## ÍNDICE

DEDICATORIA .....	III
AGRADECIMIENTO .....	IV
RESUMEN .....	V
I. INTRODUCCIÓN.....	1
II. METODOLOGÍA.....	4
III. RESULTADOS.....	7
IV. DISCUSIÓN .....	30
V. CONCLUSIONES .....	39
VI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	41
VII. GLOSARIO .....	46
VIII. ANEXOS.....	47

## I. INTRODUCCIÓN

El dengue es una patología viral que enmarca una emergencia de salud pública a nivel internacional, por la rápida propagación, gran carga socioeconómica y con una tasa de crecimiento más alto que cualquier otra enfermedad transmisible por vectores, cuya forma de contagio es por la picadura del mosquito *Aedes albopictus* y principalmente por el *Aedes aegypti* que habitan en regiones subtropicales y tropicales. (1) Su sintomatología puede pasar desapercibida observando un problema en la notificación de casos reales, la confusión con otras arbovirosis y su mal clasificación, por otro lado, un grupo de los infectados puede manifestar síntomas de gravedad que si no se reconoce a tiempo puede causar complicaciones severas puesto que sus formas hemorrágicas del dengue son cada vez de mayor relevancia, especialmente debido al aumento progresivo en el número de defunciones. (1)

La dificultad de determinar si un grupo puede desarrollar complicaciones en la enfermedad vectorial del dengue depende de ciertos factores biológicos como la respuesta inmune del paciente, comorbilidades, virulencia de la cepa; factores ambientales: cambio climático, corriente del niño, ubicación demográfica, densidad poblacional y factores económicos: condiciones y calidad de vida del huésped.(2) Lo que genera preocupación pues el diagnóstico y tratamiento adecuado contribuye a que no progrese la enfermedad, en los últimos años se ha podido comprender de mejor manera la genómica del dengue lo que permite avances novedosos, los métodos de laboratorio mediante la identificación de proteínas o estructuras del genoma del dengue han proporcionado herramientas en el diagnóstico, estudios de control vectorial, producción de vacunas y fármacos que aplicadas correctamente benefician a toda una población. (1)

El dengue se manifiesta como una infección endémica reemergente en 130 países. Se estima un total de treientos noventa millones de casos nuevos en el mundo de los cuales noventa y seis millones de casos resultan ser sintomáticos y anualmente se reportan veinte y cinco mil muertes. El continente con mayor tasa de mortalidad es encabezado por Asia en un 75% seguido por América Latina y África. (3)

El continente Americano viene distinguiendo un engrandecimiento dramático del número de casos en la última década, un ejemplo de esto son los casos que presentan síntomas que han sido reportados a nivel mundial, el 14% de estos pertenece al continente Americano.

Según el estudio Global Burden of Disease informó que el dengue está incrementando a un ritmo más alto que cualquier otra enfermedad transmisible, con un aumento del 400 % en solo 13 años teniendo su pico más alto en el 2019. (2)

En México, el hospital general junto con la Universidad Autónoma de México demostró un aumento de casos y además se enfocó en la edad de presentación más común del dengue, desde la década de 1990 al 2011 mediante un estudio retrospectivo se apreció que afecta más a las personas de edad productiva de 25 a 44 años de edad lo que representa una problemática para la economía del país. (4)

En el año 2017, Perú reportó un aumento de 3.03 veces más ha comparación del año anterior sus cifras fueron 76 093 casos reportados de dengue con noventa y tres muertes, afectando en mayor medida al sexo femenino preocupando su cifra al ser la más alta en los últimos cinco años. (5)

Durante el año 2022 en el Ecuador se notificaron 16 017 casos confirmados de dengue, lo cual representa una disminución a comparación del año 2021 que reportó 20.430. Del año dos mil veinte y dos 14 133 (88.23%) fueron dengue sin signos de alarma, 17 75 reportes (11.08%) dengue con signos de alarma y 109 reportes (0.68%) de dengue grave, con serotipos circulantes DENV-1 y DENV-2. Siendo las provincias más afectadas Guayas, Manabí y Morona Santiago. (6)

Se espera que el segundo trimestre del 2023 el Ecuador sufra las consecuencias del corriente del niño, debido al posible desarrollo del evento climático, la Secretaría de gestión de riesgos del Ecuador hizo público el estado de alerta amarilla en 17 provincias, 143 cantones y 489 parroquias, por ello, representantes de la OMS junto al gobierno del Ecuador implementaran acciones para reducir el impacto a la población en riesgo, cuyas repercusiones sería: El grave aumento de las enfermedades transmisible por vectores en especial del Dengue y de enfermedades zoonóticas; incluso este fenómeno representa daños materiales y la interrupción de servicios por las fuertes lluvias, deslizamientos e inundaciones.

En la problemática observamos que en nuestro país el Dengue es la primera enfermedad vectorial que afecta a la población cuyo reconocimiento se ve afectado por la variabilidad de síntomas además de la circulación conjunta de arbovirus emergentes como el Zika y la Chikungunya o por las infecciones simultáneas de estos arbovirus provocando así el aumento de casos graves, mortalidad y valor monetario de hospitalización por lo que representa un grave

problema para la salud pública además se estima 3900 millones de personas están propensas a contraer dengue. (7)

El dengue se ha establecido como un reto para el mundo ya que su control e incluso eliminación es una lucha constante. La OPS ha establecido cuatro principios para intervenir en la propagación del dengue: la participación activa de la comunidad, organización intersectorial, voluntad política de los gobiernos y el reforzamiento de las leyes sanitarias nacionales sin embargo en nuestra realidad vemos mala distribución de fondos, bajas medidas sanitarias, falta de educación a la comunidad, desigualdad socioeconómica, falta de disponibilidad a los servicios de salud pública entre otros. (1) (2)

El dengue en nuestro país se considera endémico y la situación se agrava por presentar factores ambientales y factores condicionantes como el crecimiento urbano no planificado, falta de servicios básicos especialmente el agua potable lo que obliga el almacenamiento en recipientes, cinturones de pobreza, incluso se ha demostrado que los factores del huésped como hábitos, comorbilidades y junto a la viremia del virus aumentan la letalidad de dicha enfermedad. (7) (8)

La situación epidemiológica actual es de preocupación debido a que las regiones no se encuentran preparadas para evitar nuevos brotes de dengue he incluso existen fallos en la medicina preventiva y control vectorial de dicha enfermedad es por eso que es importante para todo médico conocer la enfermedad y sus acciones epidemiológicas con la meta de establecer de manera más específica los diagnósticos, tratamientos y reconocer los factores de riesgo que desarrollan la mortalidad. Lastimosamente en el Ecuador no se encuentran estudios actualizados sobre las nuevas tendencias en la prevención, diagnóstico y tratamiento del dengue lo que resulta importante implementar ya que la reducción de casos no solo mejoraría la reducción de costos, el bienestar de los pacientes, sino que reduciría la mortalidad de la enfermedad. (8)

Por lo antes relatado, surge el planteamiento de la pregunta de la investigación: ¿Cuáles son los factores de riesgo y las nuevas actualizaciones en el diagnóstico y tratamiento del Dengue?

## **II. METODOLOGÍA**

### **Diseño**

El diseño de investigación corresponde a una revisión sistemática de tipo descriptivo con base en el material bibliográfico considerando la norma PRISMA 2020. Se realizó el estudio en documentos de sociedades científicas dedicadas a la salud pública y bienestar de la población.

### **Criterios de selección**

#### **Criterios de inclusión**

- Bibliografía publicada desde el año 2019 hasta el año 2023.
- Se añaden artículos en el idioma inglés y español.
- La bibliografía debe constar con textos completos, basados en estudios poblacionales de casos y controles, ensayos clínicos, estudio de campo, estudios correlacionales, descriptivos, transversales pertenecientes a la base de datos como Scielo, Scopus, Redalyc, Pudmed, Google académico y UptoDate.

#### **Criterios de exclusión**

La información que no fue admitida corresponde a documentos fuera del periodo establecido es decir que excedan los 5 años de antigüedad y otros tipos de documentos tales como tesis, cartas al lector, monografías o publicaciones que no estén dentro de la base de datos descrita.

#### **Organización de la información**

Se recopiló toda la información utilizada en el tema de investigación, por consiguiente, se seleccionará el material más relevante de acuerdo al problema de investigación con el fin que cumplan con los objetivos planteados, luego del respectivo análisis se organizará todas las piezas de información según el orden de importancia.

Se utilizará el programa de Zotero para el almacenamiento y organización de los documentos y como gestor bibliográfico, además para mayor comprensión se utilizará tabla de datos como herramienta de organización en los cuales constará con los siguientes ítems autores,

año de publicación y objetivos, estas herramientas permitirán una presentación clara y concisa de la información como se lo describe en anexos

### Estrategia de búsqueda

Como búsqueda inicial para la obtención de información se utilizó las siguientes bases de datos: Scielo, Scopus, Redalyc, Pudmed, Google académico y UptoDate, incluyendo las páginas oficiales del Ministerio de Salud pública del Ecuador MSP, Organización panamericana de la salud OPS y la Organización mundial de la salud OMS. El proceso de búsqueda incluyó revisiones bibliográficas, meta-análisis, cartas la editor, guías clínicas y revisiones sistemáticas correspondientes a un período establecido del año 2019 al 2023 en inglés y español, para mejor comprensión de los artículos en inglés se usó Google traductor. Se realizó adicionalmente búsquedas manuales según la lista de referencias de estudios importantes y el uso de las palabras claves se obtuvieron a partir de los descriptores de la salud (DECS) por lo cual se emplearon las palabras; Dengue, Fiebre del dengue, Vacunas contra el Dengue, Dengue Grave, Virus del Dengue.

Como búsqueda secundaria se tomó en cuenta los criterios de inclusión y exclusión, para mejor abordaje de la información se utilizó conexiones de tipo booleano como AND y OR. Dicha búsqueda se la realizó por las bases de datos ya mencionadas como se detalla en la tabla 1.

**Tabla 1 Estrategia de búsqueda en las base de datos**

Base de datos científicas	Método de Búsqueda	Nº de artículos encontrados	Idioma
SCOPUS	“Dengue” AND “ factores de riesgo” OR “ Serotipos” “Dengue” AND “ fármacos”, “ “Dengue” AND “ vacunas”	7	Inglés –español
SCIELO	“ Dengue” OR “Fiebre del dengue” AND “ Epidemiología”	4	Inglés –español
PUBMED	“Dengue” AND “ Serología” OR, “ NS1”, “ Dengue” AND “ Evolución clínica ” OR “ síntomas” OR “ clínico- epidemiológico ”	9	Inglés –español
GOOGLE ACADÉMICO	“ Dengue” AND “ Diagnóstico” OR “ Algoritmos diagnósticos”, “ Dengue”	5	Inglés –español

	AND “ Tratamiento” OR “ Actualizaciones”, “ “Dengue” AND “ fármacos”, “ Dengue” AND “ vacunas”		
REDALYC	“Dengue” AND “ fármacos”, “ Dengue” AND “ vacunas”	2	Inglés –español
UPTUDATE	“Dengue” AND “ fármacos”, “ Dengue” AND “ vacunas”	0	Inglés –español
OPS/MSP	“Fiebre del dengue” AND “ Epidemiología” “Dengue” AND “ fármacos”, “ Dengue” AND “ vacunas”	0	Inglés –español

*Fuente: Elaborada por el autor*

### **Selección de datos**

Para la elección de la información se tomó en cuenta los criterios de inclusión y exclusión, cuyos objetivos se relacionen con la pregunta de investigación, además se consideró los siguientes parámetros: artículos de texto completo y en base a estudios poblaciones así los estudios resultantes fueron analizados y leídos en su totalidad. Dicha selección y búsqueda se la realizó por las bases de datos ya mencionadas las cuales se figura en el diagrama de flujo de la guía prisma del 2020.

### **Extracción de la información**

Tras la lectura crítica de los textos completos seleccionados por la autora se extrajo la información y es representada en la base de datos que consta los siguientes parámetros Título, año, país, Autores y resultado

### III. RESULTADOS

#### DIAGRAMA DE FLUJO DE SELECCIÓN DE DATOS

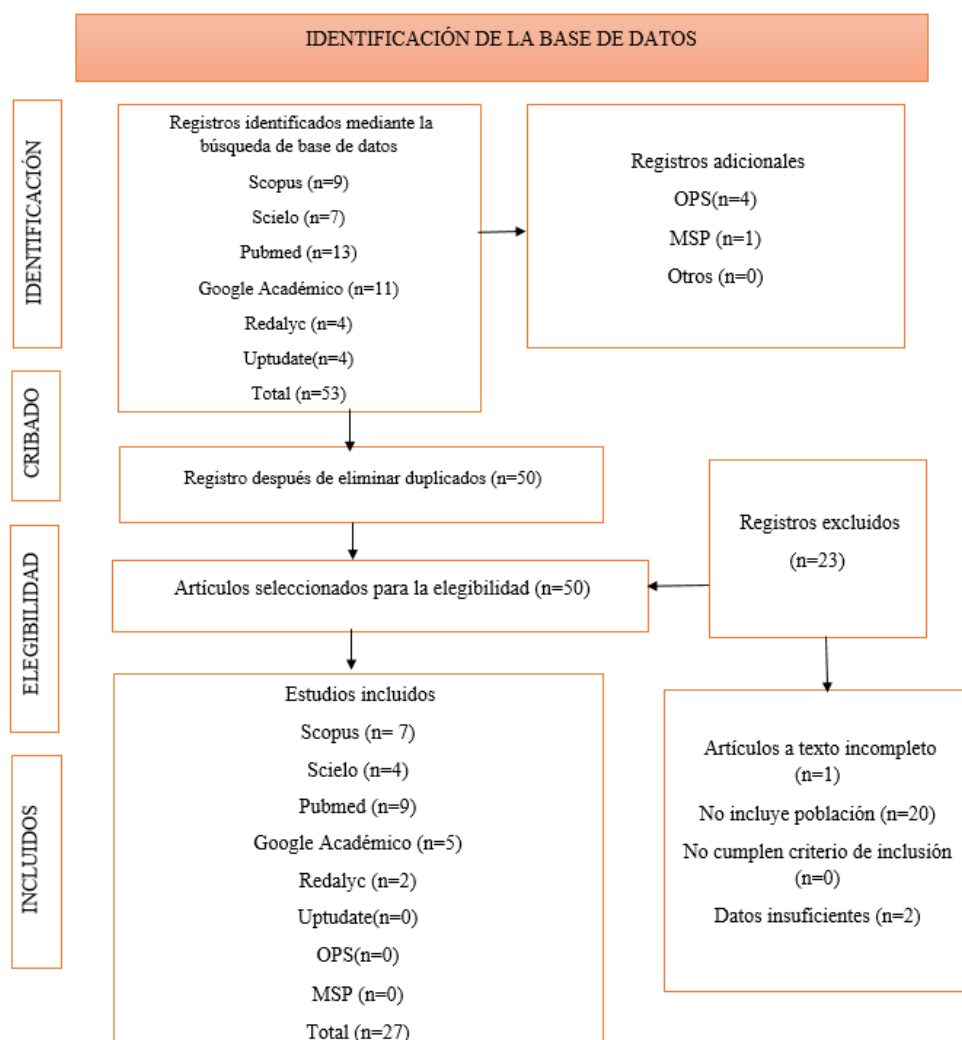


Ilustración 1 Selección de datos representado en diagrama de flujo Fuente: Elaborado por el autor

Diagrama de flujo basado en la guía PRISMA 2020: Tras pasar el primer cribado, se aplicaron filtros, como año y tipo de documento, la recopilación de datos comenzó con 53 fuentes de información tras revisar las duplicaciones se obtuvo 50 fuentes de datos ante los criterios y parámetros establecidos de textos incompletos, no cuentan con la información necesaria o no se basan en un estudio poblacional se obtuvo 27 datos obtenidas 7 de Scopus, 4 de Scielo, 9 de Pubmed, 5 de Google académico y 2 de Redalyc.

## BASE DE DATOS CARACTERISTICAS DE LOS ESTUDIOS Y RESULTADOS

### TABLA 2 FACTORES DE RIESGO

AUTORES	AÑO	BASE DE DATOS	PAÍS	TÍTULO	TIPO DE ESTUDIO	RESULTADOS					
Thien-An Ha1, Tomás M. León1, Karina Lalangui	2021	Scopus	Ecuador	Household-level risk factors for <i>Aedes aegypti</i> pupal density in Guayaquil, Ecuador	Encuestas entomológicas transversal	<b>Población:</b> 610 hogares encuestados					
						<b>Factor de Riesgo</b>					
						<b>Formación de criaderos del mosquito <i>A.e aegypti</i> * p &lt; 0,05</b>					<b>FR</b>
						Agua contaminada: 1.280 IC 95% (1.10, 1.49)					SI
						Mueble: 0.616 IC 95% (0.35-1.21)					NO
						Florero: 0.414 IC 95% (0.46-0.97)					NO
						Piezas de alcantarillado 0.3 IC 95% (0.23-0.68)					NO
						Piezas de automóviles: 0.6 IC 95% (0.47-0.90)					NO
						<b>Factores domésticos y ambientales con relación a la presencia de pupas del mosquito <i>A.e aegypti</i> * p &lt; 0,05</b>					
						Uso de dosel 1.2 IC 95% (1.06-1.5)					SI
						Desempleo 1.06 IC 95% (1.02-1.14)					SI
						Precipitación y presencia de basura solida 1.02 IC 95% (1.00-1.043)					SI
						Gran servicio solido: 0.75 IC 95% (0.6-0.93)					NO
Volumen de agua 1.0016 IC 95% (1.003-1.003)					SI						
Se clasificaron en estatus socioeconómico bajo, medio y alto derivado de tres indicadores: analfabetismo, hacinamiento y desempleo. Las áreas más ricas de Guayaquil tienen un menor número de <i>Ae. aegypti</i> hogares. Con menos hábitats de reproducción en los vecindarios más ricos											
Juan Pimentel, MD, MSc, Germán Zuluaga, MD, PhD, Elizabeth	2020	SciELO	Colombia	Factores clínicos y demográficos asociados con la mortalidad por dengue en Colombia: estudio de casos y controles	Casos y controles	<b>Población:</b> 447 historias clínicas de pacientes con dengue grave elegibles, se incluyeron 58 casos y 121 controles en el estudio (n=179)					
						<b>Factores de riesgos socio demográficos</b>					
						Edad					18.4 años mediana 11, DE= 18.3
						Sexo					Mujeres 50.8% (91/179)
Nivel de atención					El 64.8% (116/179) de los pacientes fue atendido en IPS de cuarto nivel y 77.1%						

Borrero, MD, MSc,						(138/179) fue remitido de otro nivel de atención, principalmente del primer nivel.	
						<b>Factores asociados con la mortalidad</b>	
						Dipirona	RM 6.38 IC 95% 2.41-16.86
						Acetaminofén	RM 0.25 IC 95% 0.10-0.61
						Presencia de comorbilidades	RM 3.52 IC 95% 1.51-8.18
						Riesgo social	RM 3.40 IC 95% 1.30-8.43
						Consumo de medicamentos de uso crónico	RM=3.40 IC95% 1.10-10.54
						Consulta previa por el mismo motivo de consulta	RM 3.99 IC 95% 1.63-9.77
Yissel Peña León Maritza Herrera López Esperanza García Orta	2021	SciELO	Cuba	Factores socioambientales que facilitan la propagación del dengue	Estudio correlacional realizado en 5 consultorios médicos	<b>Población:</b> 165 pacientes con diagnóstico de sospecha de dengue y diagnóstico confirmado	
						<b>Factores asociados a la propagación de Dengue</b>	
						Temperatura que exceden los 15 C y humedad relativa mayor de 65%	100%
						Mayor número de contagio	En épocas lluviosas 55%
						Migraciones	34.6%
						Viajeros	40.3%
						Condiciones higiénico sanitarias inadecuadas	42.3%
						Incorrecta recogida de residuos sólidos	42.3%
						Inadecuada disposición de excretas y residuales líquidos	28.8%
						Protección de las fuentes de abasto de agua	Regular- Mala
						<b>Factores sociales</b>	
						Edad	38-47
Sexo	Mujeres 52.6% Hombres: 47.3 %						
Perales Carrasco JCT, Popuche Cabrera PL,	2019	SciELO	Perú	Perfil clínico, epidemiológico y geográfico de casos de dengue durante el	Se realizó un estudio descriptivo,	<b>Población:</b> 874 fichas médicas con diagnóstico de dengue	
						<b>Factores socio demográficos</b>	
						Sexo	Mujer: 52.9% Hombre: 47.1%
Edad	Media 37.2 + 20.4						

Cabrejos Sampen G, Díaz-Vélez C.				fenómeno El Niño Costero 2017, Lambayeque-Perú	observacional y transversal.	Antecedentes de viajes	No: 91.1% Si: 8.9%
						Antecedentes de dengue	No: 97.6% Si: 2.4% confirmado por Ig G 11.6%
						Vacunados contra la fiebre amarilla	Vacunados 7.4%
						Procedencia	Lugar endémico de dengue 88.8%
						Comorbilidades	11 pacientes (HTA de 0.3) (DM de 2 0.3 )
						<b>Factores ambientales</b>	
Semana 14 posterior a la corriente del niño	Aumento de 237 casos 29% con signos de alarma y 4% dengue grave						
Sippy Rachel Herrera Diego Gaus David	2019	Pubmed	Ecuador	Patrones estacionales del dengue en zonas rurales	Análisis de registros médicos	<b>Población:</b> 142 pacientes	
						<b>Factores ambientales</b>	
						Impacto de horarios escolares en diagnóstico de dengue	Los horarios escolares no afecta el diagnóstico de dengue
						Efecto del clima en patrones diagnósticos	<b>Precipitaciones</b> Una mayor precipitación mensual total RR: 2,14; IC del 95%: 1,26–3,64, p = 0,005 Por cada aumento de 10 mm en la precipitación mensual, hay aproximadamente un aumento promedio del doble en los diagnósticos de dengue. <b>Temperatura</b> A una temperatura mínima absoluta de 18 a 19 °C, el número previsto de casos aumentó (5 a 15 casos por mes)
Días festivos	No predictores significativos en el diagnóstico de dengue						
Osmany Enrique Tamayo Escobar Tania María García Olivera Nilia Victoria Escobar Yéndez	2020	Redalyc	Cuba	Caracterización clinicoepidemiológica de pacientes con dengue ingresados en el Instituto de Medicina Tropical Pedro Kourí	Estudio descriptivo y transversal revisión de historias clínicas	<b>Población:</b> 247 pacientes	
						<b>Factores socio demográficos</b>	
Edad	40-59 (45.8%) Mayormente afectados por dengue con signos de alarma 40-59 (54.6%) Afectación de dengue grave por edad 11 pacientes en total 9 pacientes en edad de 40 años 1 paciente en edad de 36 1 paciente en edad de 38						

						Sexo	Global -Mujeres 52.2% proporción 1:1 Dengue grave – hombres 6 de 11 casos
Jorge Armando García Maldonado, Liliam Coromoto González Méndez, Elida Yesica Reyes Rueda,	2019	Google académico	Ecuador	Factores de riesgo asociados al Dengue, en el Barrio El Bosque, Machala – Ecuador, 2019 Risk factors associated with Dengue, in Barrio El Bosque, Machala - Ecuador, 2019	Estudio de campo, no experimental, de corte transversal de tipo cualitativo, descriptivo y observacional	<b>Población:</b> 257 jefes de familia	
						<b>Factores socio demográficos</b>	
						Edad	Mayor a 18 años
						Sexo	Masculino 58%
						Nivel Educativo	Instrucción secundaria 83%
						Antecedente de Dengue	Si: 23.3% No: 76.7%
						Conocimiento sobre la propagación de dengue	Respondieron que: El 90% respondieron que los mosquitos se reproducen en pozas. El 86% en llantas en la intemperie. El 83% en floreros y tarrinas. El 71% en botellas. El 41% en cascaras de huevos en el patio. El 2% no conoce donde se reproducen los mosquitos.
						<b>Factores que promueven la proliferación de los vectores</b>	
						Calles asfaltadas	Si: 83% No: 17%
						Alcantarillado y drenaje de agua de lluvias	Si: 98% No: 2%
						Servicio de recolección de residuos sólidos	Si: 96% No: 4%
Solares vacíos con depósitos de agua	Si: 34% No:66%						
Solares vacíos con maleza y basura	Si: 38% No:62%						

*FR: factor de riesgo, IC: índice de confianza, DE: desviación estándar, RM: razón de momios*

Todos los estudios corresponden a Latinoamérica, 40% son de Ecuador, 20% son de Cuba, 10% son de Perú y 10% son de Colombia. Se observa que los factores ambientales que predominan para la propagación de dengue son las precipitaciones, la corriente del niño, cambio de temperatura que exceden los 15 grados centígrados especialmente en época lluviosa, se menciona en un 80% de los estudios que la mala higienización zonal, densidad poblacional, agua contaminada y desechos de basura sólida aumentan la proliferación de criaderos, en menor medida se observa un aproximado del 20% el desempleo, uso de dosel, antecedentes de viajes, correcta protección de fuentes de abasto y estatus

socioeconómico. Los factores que no tuvieron significancia son pacientes que regresan de días festivos, los horarios escolares y los que fueron vacunados contra la fiebre amarilla.

El sexo más afectado en razón de 3:1 es el femenino, la edad predominante es de 30-50 años, los que desarrollaron complicaciones de la enfermedad son personas mayores de 40 años y menores de 9 años. Los factores más mencionados y se asocian con la mortalidad de dengue son en primer lugar antecedente de haber cursado con la misma enfermedad RM 3.99 IC 95% 1.63-9.77, segundo las comorbilidades RM 3.52 IC 95% 1.51-8.18 y el uso de dipirona en el tratamiento del dengue RM 6.38 IC 95% 2.41-16.86, el riesgo social y el uso crónico de medicamentos solo lo menciona en un 10%, un factor protector que destaco en el uso de paracetamol en la fase crítica.

**TABLA 3 DIAGNÓSTICO**

AUTORES	AÑO	BASE DE DATOS	PAÍS	TÍTULO	TIPO DE ESTUDIO	RESULTADOS		
García-Gómez C, Sánchez-Sánchez S, Pantoja-Fonseca D	2021	Google Académico	Cuba	Comportamiento clínico-epidemiológico de pacientes con dengue. Estudio comparativo de dos series de casos	Estudio descriptivo, comparativo, que incluyó a dos series de casos	<b>Población</b>		
						<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Serie A</b> 83 pacientes (características predominantes edad 42 años, sexo femenino, piel blanca 74.6%)</li> <li><b>Serie B</b> 327 diagnosticados con dengue (características predominantes edad 45 años, sexo femenino, piel blanca 69.3%)</li> </ul>		
						<b>Manifestaciones clínicas</b>	<b>SERIE A</b>	<b>SERIE B</b>
						Fiebre	96.3%	100%
						Cefalea	78.3%	88.9%
						Dolor retro-ocular	63.8%	33.0%
						Astenia	49.3%	91.4%
						Mialgia	44.5%	51.3%
						Rash	36.1%	73.7%
						Anorexia	30.1	57.4
						Lumbalgia	10.8%	10.3%
						<b>Laboratorio</b>		
						Leucopenia	13.3%	51.7%
Linfocitos reactivos	3.6%	64.5%						

						Predominio linfocitario	95.2%	94.8%		
						<b>Signos de Alarma</b>				
						Trombocitopenia	10.8%	89.9%		
						Dolor Abdominal	24.0%	65.7%		
						Vómitos	8.4%	52.3%		
						Sangramientos	0	60.0%		
						<b>Complicaciones</b>				
						Formas graves de dengue	0	Hepatitis reactiva 22.9% Shock por dengue 5.2% Encefalitis 0.9%		
Osmany Enrique Tamayo Escobar Tania María García Olivera Nilia Victoria Escobar Yéndez	2020	Redalyc	Cuba	Caracterización clínicoepidemiológica de pacientes con dengue ingresados en el Instituto de Medicina Tropical Pedro Kourí	Estudio descriptivo y transversal de historias clínicas	<b>Población: 247 pacientes</b> <b>Dengue sin signos de alarma: 42.9%</b> <b>Dengue con signos de alarma: 52.6%</b> <b>Dengue grave: 4.5%</b>				
						<b>Manifestaciones clínicas</b>				
						<b>Fiebre</b> 100%	<b>Mialgias</b> 67%	<b>Dolor retro-orbitario</b> 63%	<b>Artralgias</b> 60%	<b>Erupción</b> 45%
						<b>Signos de alarma asociadas con dengue grave</b>				
						<b>Manifestaciones digestivas</b>		Dolor abdominal 72.7% Vómito 27.3% Náuseas 54.4%		
						<b>Sangrados</b>		45.5%		
						<b>Hipotensión arterial</b>		72.7%		
						<b>Complicaciones</b> Con aparición en el 5 día de la enfermedad				
						<b>Choque por dengue</b> 63.6%	<b>Daño de órgano grave</b> 27.3%	<b>Hemorragia muy grande</b> 18.2%		
						<b>Laboratorio</b>				

							<b>Leucopenia</b> De forma global se presentó en el 80.6% sobre todo en dengue con signos de alarma 82.3%
							<b>Trombocitopenia</b> En forma global se presentó 80.6% sobre todo en dengue grave 90.9%
							<b>Hemoconcentración</b> Hallazgo infrecuente en forma global 22.7%, más frecuente en dengue grave 54.5%
							<b>Aminotransferasas Elevadas</b> Dengue sin signos de alarma: 79.4% Dengue con signos de alarma: 54.7% Dengue grave: 90% asociado a citólisis hepática
							Se realizaron estudio de imágenes al 66.4% de los pacientes, se evidenciaron 34 enfermos 20.7%, dadas fundamentalmente por derrame pleural 9.2% y edema peri vesicular 8.5%
Araiz Otero Eric Torres Marta Peraza	Consuegra Martínez Castro	2021	Scielo	Cuba	Comportamiento clínico y de laboratorio del choque por dengue en pacientes pediátricos	estudio de corte transversal.	<b>Población:</b> 195 pacientes edad de 6-18 años con predominancia en el sexo femenino Antecedentes de buena salud 42% Día del ingreso: 4 día <b>Motivo de ingreso hospitalario/UCI</b>
							Trastornos perfusión con hipotensión 31.6%
							Trastornos perfusión sin hipotensión 21.0%
							Hipotensión con sangrado vaginal 10.5%
							Hipotensión con dolor abdominal mantenido 10.5%
							Hipotensión con epistaxis abundante 10.5%
							Signos de deshidratación 10.5%
							Hipotensión arterial 5.2%
							<b>Signos de alarma presentaron el 94.7%</b>
							Dolor abdominal 50% en niños de 11-15 años
							Vómitos frecuentes 66.6%
							Elevación progresiva del hematocrito 47.4%

Perales Carrasco JCT, Popuche Cabrera PL, Cabrejos Sampen G, Díaz-Vélez C.	2019	Scielo	Perú	Perfil clínico, epidemiológico y geográfico de casos de dengue durante el fenómeno El Niño Costero 2017, Lambayeque-Perú	Se realizó un estudio descriptivo, observacional y transversal.	<b>Población:</b> 874 fichas médicas con diagnóstico de dengue <b>Dengue sin signos de alarma:</b> 77% <b>Dengue con signos der alarma:</b> 21.7% <b>Dengue grave:</b> 1.3% <b>Fallecimiento:</b> 1.5% <b>Presentación:</b> al cuarto día			
						<b>Signos y síntomas</b>		<b>Signos de alarma</b>	
						Fiebre: 82% Cefalea: 75.6% Artralgia: 69.7% Mialgia: 62.3% Dolor lumbar: 44.7% Rash/Exantema: 24.4%		Disminución de plaquetas: 78.4% Dolor abdominal: 37.8% Aumento hematocrito: 37.8% Manifestación de sangrado: 11%	
						<b>Diagnóstico por Laboratorio</b>			
						Antígeno NS1	82 positivos		
						IgM	101 positivos		
						Cultivo celular	31 casos de dengue tipo2 y dengue tipo3		
						RT-PCR	8 casos de dengue tipo 2 y 90 casos dengue tipo 3		
						IgG	46 casos		
						Diana María Caicedo Andrés Camilo Méndez José Rafael Tovar	2019	Redalyc	Colombia
<b>Clasificación de OMS</b>									
Clasificación OMS 1997	Sensibilidad de 94,4 % (IC95% 92,4-96,0) Especificidad de 5,5 % (IC95% 3,5-8,6)								
Clasificación OMS 2009	Sensibilidad de 96,1 % (IC95% 94,3-97,4) Especificidad de 3,1 % (IC95% 1,5-5,6)								
<b>Algoritmos Diagnósticos</b>									
<b>Calculadora dengue A1</b>		Sensibilidad de 61,5 (IC95% 57,7-65,2) Especificidad de 59,7 (IC95% 54,1-65,1), Area Under The curve AUC de 0,61 (IC95%0,57-0,64)							
Combinó la presencia y la ausencia de las ocho categorías de signos y síntomas definidas									
Dolor general, Malestar general, Erupción cutánea, Signos de alarma, alteración neurológica, manifestaciones hemorrágicas, Ausencia de ictericia,									

						ausencia de síntomas respiratorios o conjuntivitis			
						<b>Calculadora dengue A3</b> Combinó solo siete categorías Dolor general, Erupción cutánea, Signos de alarma, alteración neurológica, manifestaciones hemorrágicas, Ausencia de ictericia, ausencia de síntomas respiratorios o conjuntivitis	Sensibilidad de 64,0 % (IC95% 60,3-67,7) Especificidad de 50,2 % (IC95% 44,6-55,7) AUC de 0,64 (IC95% 0,61-0,68).		
						<b>Calculadora A2</b> Calculadora A1+ hemograma leucocitos ( $\leq 4.500/mm^3$ ) o plaquetas ( $\leq 160.000/mm^3$ )	Sensibilidad de 73,6 (IC95% 70,0-76,9) Especificidad de 46,5 (IC95% 40,9-52,0) AUC de 0,54		
						<b>Calculadora A4</b> Calculadora A3+ hemograma leucocitos ( $\leq 4.500/mm^3$ ) o plaquetas ( $\leq 160.000/mm^3$ )	<b>Sensibilidad de 76,5 (IC95% 71,9-80,5)</b> <b>Especificidad de 46,0 (IC95% 37,6-54,7)</b> <b>AUC de 0,61 (IC95% 0,57-0,66)</b>		
Begoña Valdivia-Conroy , Jefferson M Vasquez-Calderón , Wilmer Silva-Caso	2022	Scopus	Perú	Rendimiento diagnóstico de la prueba rápida para la detección del antígeno NS1 y anticuerpos IgM e IgG contra el virus del dengue	Estudio es observacional y de tipo prueba diagnóstica	<b>Población:</b> 286 muestras en suero para los analitos NS1, IgM, IgG			
						<b>Redimiendo diagnóstico de la prueba rápida SD Dengue Duo Inyecta en comparación con la prueba Euroimmun Elisa</b>			
							<b>NS1 IC 95%</b>	<b>IgM IC 95%</b>	<b>IgG IC 95%</b>
						<b>% Sensibilidad</b>	68% (57.2-75.6)	68.5% (55.3-79.3%)	85.9% (79.5-90.5)
						<b>% Especificidad</b>	97.4 (94.0-99.0)	100 (98.4-100)	87.7 (81.0-92.3)
						<b>% valor predictivo positivo</b>	92.9 (84.3-96.9)	100 (90.6-100)	89.3 (83.4-93.3)
						<b>% valor predictivo negativo</b>	85.2 (79.8-89.3)	93.2 (89.3-95.7)	83.8 (76.7-89.1)
						<b>Likelihood ratio positivo</b>	25.3	68.52	6.9
						<b>Likelihood ratio negativo</b>	0.33	0.31	0.16
						<b>Sensibilidad de la prueba rápida SD Dengue Duo Inyecta en comparación con la prueba Euroimmun Elisa según número de día</b>			
						<b>SD Dengue Duo Inyecta</b>	1-3 días <b>IC 95%</b>	4-7 días <b>IC 95%</b>	8-14 días <b>IC 95%</b>



						Viro track Dengue NS1 Agudo	Sensibilidad: 62.3% IC95% (55.6-68.7) Especificidad: 95.0% IC95% (91.7-97.3) valor predictivo positivo: 91.4% IC95% (85.4-95.4) valor predictivo negativo: 74.8% (69.8-79.4) Likelihood ratio positivo:12.6 Likelihood ratio negativo: 0.40
						SD Bioline DD NS1 o IgM	Sensibilidad: 52.4% IC95% (45.7-59.1) Especificidad: 97.7% IC95% (95.1-99.2) valor predictivo positivo: 95.2% IC95% (89.8-98.2) valor predictivo negativo: 70.3% IC95% (65.3-75.0) Likelihood ratio positivo: 22.9 Likelihood ratio negativo: 0.49
						SD Bioline DD NS1 o IgM o IgG	Sensibilidad: 82.4% IC95% (76.8-87.1) Especificidad: 87.4% IC95% (82.8-92.2) valor predictivo positivo: 85.0% IC95% (79.6-89.4) valor predictivo negativo: 85.1% (80.3-89.3) Likelihood ratio positivo:6.5 Likelihood ratio negativo: 0.20
						La mejor prueba diagnóstica SD Bioline DD NS1 o IgM o IgG	
Somlor S, Brossault L, Grandadam M.	2021	Pubmed	Laos Asia	Evaluación de prototipos de ensayos de diagnóstico VIDAS® Detección Antígeno NS1 del virus del dengue e IgM anti-virus del dengue y Anticuerpos IgG	Ensayo diagnóstico CLÍNICO	<b>Población:</b> 250 muestras de suero de pacientes con dengue diagnosticados por laboratorio <b>PRUEBA de comparación de prototipo de ensayo VIDAS dengue que detectan el antígeno NS1 y los anticuerpos IgM y IgG con los ensayos de competencia/ sensibilidad</b>	
						<b>VIDAS DENGUE NS1 Ag con los ensayos de competencia</b>	-Concordancia general fue alta con NS1 Focus Elisa 95.6% IC95% (89.1-98.8) Concordancia positiva 97.6% IC95% (91.5-99.7) Concordancia negativa 77.8% IC95% (45.7-93.7) -Concordancia con Prueba de diagnóstico rápido (PDR) NS1 alta con 100% IC95% (94.9-100) Concordancia baja 47.7% IC95% (27.3-68.3)
						<b>VIDAS Anti dengue –IgM con los ensayos de competencia</b>	-Concordancia positiva con ELISA IgM 81.6% IC95%(68.6-90.0) -Concordancia negativa con ELISA IgM 61.9% IC95%(46.8-75.0)

							-Concordancia positiva con prueba de diagnostico rápido IgM 86.1% IC95%(71.3-93.9) -Concordancia negativa con PDR IgM baja 55.3% IC95%(41.2-68.6)
							<b>VIDAS Anti-Dengue IgG con los ensayos de competencia</b> -Concordancia positiva y negativa de la IgG Anti-DENGUE VIDAS con el ELISA Indirecto de IgG Panbio Dengue fueron cercanas al 80% (76,4% y 78,9%, respectivamente) con un amplio IC del 95% -Concordancia positiva con la PDR de IgG 89,2%; IC 95% (75,3-95,7) -Concordancia negativa de la IgG anti-DENGUE de VIDAS con la PDR de IgG fue baja 52,2%; IC 95% (38,1-65,9)
							Alta sensibilidad del ensayo VIDAS DENGUE NS1 Ag y una buena concordancia positiva de los tres prototipos de VIDAS dengue con los ensayos ELISA y RDT de la competencia, lo que indica un buen rendimiento general del ensayo.

*IgM: inmunoglobulina M, IgG: inmunoglobulina G, Ag: Antígeno, DE: desviación estándar, OMS: organización mundial de la salud*

El 70% de los estudios son de países hispano hablantes y el 30% pertenece al continente asiático. Un 70% presentaron dengue sin signos de alarma, 20% dengue con signos de alarma y 10% dengue grave. La mayoría de los pacientes acudieron a la atención médica a partir del 3 día empezado los síntomas. La clasificación de la OMS del 2009 mostró una sensibilidad más elevada que la del 1997 (Sensibilidad de 94,4 % (IC95% 92,4-96,0)), 90% de los estudios utilizaron dicha clasificación.

Los signos y síntomas que prevalecieron en los estudios en un 100% es el síndrome febril, y en menor medida 80% se presentó la cefalea, Artralgia, Mialgia y dolor retro-ocular y menor proporción se manifestó el rash, anorexia y dolor lumbar. Los pacientes que presentaron complicaciones son el 10% asociados a hepatitis reactiva, shock por dengue y encefalitis.

Los signos de Alarma que se mostraron con frecuencia son las manifestaciones digestivas (80% abarca, dolor abdominal persistente y 20% vómitos constantes ), seguido con las hemorragias. En laboratorio el hemograma resaltó, el 90% la trombocitopenia y el aumento del hematocrito en pacientes con evolución desfavorable, la leucopenia se mostró más en la fase aguda.

En los métodos serológicos la NS1 presenta mayor porcentaje para diagnosticar dengue hasta los 5 días (79.9%) a comparación de las Inmunoglobulinas; las que aumentan su porcentaje en un 64.7% igm y 63.9% a partir de los cinco días.

Aunque el diagnóstico es netamente clínico, la sensibilidad y la especificidad aumentan 76,5 (IC95% 71,9-80,5) y 46,0 (IC95% 37,6-54,7) AUC de 0,61 (IC95% 0,57-0,66) cuando se combina la clínica y exámenes de laboratorio; hemograma leucocitos ( $\leq 4.500/mm^3$ ) o plaquetas ( $\leq 160.000/mm^3$ ). La confirmación del dengue se hace mediante las pruebas serológicas directas o indirectas.

La prueba rápida con mayor rendimiento fue SD Bioline DD NS1 o IgM o IgG con sensibilidad: 82.4% IC95% (76.8-87.1) y especificidad: 87.4% IC95% (82.8-92.2) seguida por SD Dengue Duo Inyecta y Viro track Dengue NS1 Agudo, el prototipo VIDAS DENGUE NS1 Ag tiene una alta sensibilidad y una buena concordancia positiva de los tres prototipos de VIDAS dengue con los ensayos ELISA y RDT.

**TABLA 4 TRATAMIENTO**

AUTORES	AÑO	BASE DE DATOS	PAÍS	TÍTULO	TIPO DE ESTUDIO	RESULTADOS		
Ngo NT, Cao XT, Kneen R, Wills B, Nguyen VM, Nguyen TQ, Chu VT, Nguyen TT, Simpson JA, Solomon T, White NJ, Farrar J	2019	Pubmed	Vietnam	Manejo agudo del síndrome de shock por dengue: una comparación aleatoria doble ciego de 4 regímenes de líquidos intravenosos en la primera hora	El estudio fue un ensayo aleatorizado, doble ciego	<p>Población : 230 pacientes 222 de ellos tenían dengue hemorrágico grado III y los 8 restantes tenían dengue hemorrágico grado IV.</p> <p><b>Líquidos utilizados:</b> dextrano 70 (Onkovertin 70), gelatina al 3% (Gelafundin), lactato de Ringer y solución salina “normal”</p> <table border="1"> <tr> <td><b>Diferencias entre grupos de tratamiento de fluidos</b></td> <td> <p>-Los tiempos de recuperación más prolongados se produjeron en el grupo de Ringer con lactato, tomaron &gt;1 h para recuperar</p> <p>-La reducción media del hematocrito después de la reanimación inicial fue significativamente diferente entre los cuatro grupos ( P &lt; 0,001), con la reducción máxima en el grupo tratado con dextrano.</p> </td> </tr> </table>	<b>Diferencias entre grupos de tratamiento de fluidos</b>	<p>-Los tiempos de recuperación más prolongados se produjeron en el grupo de Ringer con lactato, tomaron &gt;1 h para recuperar</p> <p>-La reducción media del hematocrito después de la reanimación inicial fue significativamente diferente entre los cuatro grupos ( P &lt; 0,001), con la reducción máxima en el grupo tratado con dextrano.</p>
<b>Diferencias entre grupos de tratamiento de fluidos</b>	<p>-Los tiempos de recuperación más prolongados se produjeron en el grupo de Ringer con lactato, tomaron &gt;1 h para recuperar</p> <p>-La reducción media del hematocrito después de la reanimación inicial fue significativamente diferente entre los cuatro grupos ( P &lt; 0,001), con la reducción máxima en el grupo tratado con dextrano.</p>							

						<p>-La presión de pulso de 10 mm Hg al ingreso se asoció con un aumento de 6,7 veces en el riesgo (IC del 95 %, 2,9–15,7; <math>p &lt; 0,001</math>) de no recuperarse del shock en 1 hora y un aumento de 1,7 veces en el riesgo. (IC 95 %, 1,1–2,6; <math>P = 0,033</math>) de desarrollar un “nuevo shock”. Los pacientes de este grupo tenían más probabilidades de necesitar dextrano y un mayor volumen de dextrano después de la reanimación inicial.</p> <p>-Los niños cuya presión del pulso tardó más de 1 h en recuperarse tuvieron una tasa de “reshock” mucho más alta (62%) que aquellos cuya presión del pulso era normal al cabo de 1 h (25%; <math>P &lt; 0,001</math>) Presión del pulso (OR, 4,0; IC 95 %, 1,5–10,8; <math>P = 0,006</math>).</p>
						<p><b>Cristaloides versus coloides</b></p> <p>Entre los niños que presentaron una presión de pulso de 10 mm Hg, hubo diferencias significativas entre los que recibieron un coloide y los que recibieron una solución cristaloides para la reanimación primaria, tanto en el tiempo medio de recuperación de la presión del pulso como en la proporción cuya recuperación tomó &gt;1 h</p> <p>El grupo de cristaloides requirió, en promedio, el doble del volumen de dextrano (media <math>\pm</math> DE, 43,3 <math>\pm</math> 5 ml/kg) después de la reanimación inicial que el grupo de coloide (20,5 <math>\pm</math> 9,2 ml/kg).</p>
						No hubo ventaja clara en los 4 grupos
Wills BA, Nguyen MD, Ha TL, Dong TH, Tran TN, Le TT, Tran VD, Nguyen TH, Nguyen VC, Stepniewska K, White NJ, Farrar JJ	2019	Pubmed	Vietnam	Comparación de tres soluciones líquidas para la reanimación en el síndrome de shock por dengue	Comparación aleatoria, doble ciego	<p><b>Población:</b> 512 pacientes de los cuales 383 niños con shock moderadamente severo (grupo 1) y para los 129 niños con shock severo (grupo 2)</p> <p><b>Líquidos utilizados:</b> Lactato de Ringer, 6 por ciento de dextrano 70 [dextrano] y 6 por ciento de hidroxietil almidón 200/0,5 [almidón] para emergencias.</p> <p><b>Diferencias en los efectos del tratamiento con líquidos</b></p> <p>No hubo diferencias significativas entre los líquidos en términos de la proporción general de niños que requirieron coloide de rescate en cualquiera de los grupos de gravedad:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Lactato de ringer: RR 1,08 (IC95%, 0,78 a 1,47; <math>P = 0,65</math>)</li> <li>○ Dextrano: RR 1,13 (IC95%, 0,74 a 1,74; <math>P = 0,59</math>)</li> <li>○ Almidón: RR 0,88 ( IC95%, 0,66 a 1,17; <math>P = 0,38</math>)</li> </ul> <p>-Los niños del grupo 1 que recibieron lactato de Ringer para reanimación primaria tardaron más en lograr la estabilidad cardiovascular inicial que los pacientes que recibieron cualquiera de los coloides</p> <p>-Aumento del hematocrito</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Lactato de Ringer: Grupo1 (0 %), grupo2 (8%)</li> <li>○ Dextrano: Grupo1 y grupo 2 (5%)</li> <li>○ Almidón: Grupo1 y grupo 2 (5%)</li> </ul>

						<b>Posibles complicaciones del tratamiento con líquido</b> -El 8% que recibieron dextrano tuvieron reacciones graves (fiebre alta transitoria y escalofríos sin compromiso cardiorrespiratorio) -Un paciente del grupo del almidón desarrolló una erupción urticaria sin fiebre al final de la infusión. -No hubo diferencias entre los grupos de tratamiento con líquidos en el desarrollo de nuevas manifestaciones hemorrágicas, sobrecarga clínica de líquidos, medidas objetivas de la gravedad general de la fuga vascular o el uso de furosemida
Tunjungputri RN, Riswari SF, Pramudo SG, Kuntjoro L, Alisjahbana B, Nugraha HG, van der Ven A, Gasem MH, de Mast Q.	2022	Pubmed	Estados Unidos	Efecto del fosfato de oseltamivir versus placebo sobre la recuperación de plaquetas y la fuga de plasma en adultos con dengue y trombocitopenia; un ensayo de fase 2, multicéntrico, doble ciego y aleatorizado	Ensayo de fase 2, doble ciego, multicéntrico y aleatorizado	<b>Población:</b> 70 pacientes (35 pacientes recibieron oseltamivir y 35 placebo)
						<b>Recuperación de plaquetas</b> El tiempo hasta el recuento de plaquetas $\geq 100.000/\mu\text{l}$ (n = 55) o el alta (n = 9) fueron similares en el grupo de oseltamivir y placebo (3,0 días [intervalo de confianza del 95 %, 2,7 a 3,3] frente a 2,9 días [2,5 a 3,3], P = 0,055).
						<b>Parámetros de fuga de plasma</b> Las concentraciones de hematocrito, plasma de albúmina, del marcador del glucocáliz sindecan-1 y el grosor de la vesícula fueron similares entre los grupos de oseltamivir y placebo.
						<b>Seguridad</b> El tratamiento con oseltamivir fue en general bien tolerado. La incidencia de efectos secundarios informados con oseltamivir fue similar a la del grupo de control
						En pacientes adultos con infección por DENV y trombocitopenia ( $<70.000/\mu\text{l}$ ), la terapia complementaria con fosfato de oseltamivir no mejoró la recuperación plaquetaria ni afectó los parámetros de fuga de plasma.
Htun HL, Yeo TW, Tam CC, Pang J, Leo YS, Lye DC.	2019	Pubmed	Singapore	Metformin Use and Severe Dengue in Diabetic Adults.	estudio de cohorte retrospectivo hospitalario	<b>Población:</b> 131 pacientes diabéticos con dengue
						-Los usuarios de metformina tenían una menor proporción de dengue grave (42,4% en los no usuarios <i>versus</i> 28,2% en los usuarios, P = 0,03) -Una proporción significativamente menor de usuarios de metformina experimentó hemorragia grave en comparación con los no usuarios (20,7% frente a 9,2 %, P = 0,02). -Los usuarios de metformina tuvieron una reducción del 33 % en el riesgo de dengue grave (rrc = 0,67; IC del 95 %: 0,46 a 0,96; P = 0,03)
Suputtamongkol Y, Avirutnan P, Mairiang D, Angkasekwinai N,		Pubmed	Thailand	Ivermectin Accelerates Circulating Nonstructural Protein 1 (NS1) Clearance in Adult Dengue Patients:	Ensayos consecutivos, aleatorizados, doble ciego y controlados	<b>Ensayo prueba fase 2</b> Ninguno de los grupos de tratamiento con ivermectina mostró una reducción estadísticamente significativa del área bajo la curva de viremia logarítmica transformada (AUC) y del tiempo hasta la eliminación de la viremia en comparación con el placebo. El tiempo de eliminación de NS1 fue más corto ( p = 0,072)

				A Combined Phase 2/3 Randomized Double- blinded Placebo Controlled Trial		<b>Ensayo de fase 3</b> 203 participantes 103 placebo 100 IVRM	<p><b>Resultados clínicos</b> <b>IVRM: ivermectina</b></p> <table border="1"> <tr> <td>Eliminación de fiebre (IC 95 %)</td> <td><b>Placebo:</b> 59,0 (51,9–68,0) <b>IVRM:</b> 62,0 (52,0–69,8) <b>P:</b> 0.821</td> </tr> <tr> <td>Hemoconcentración, n (%)</td> <td><b>Placebo:</b> 15 (14,6) <b>IVRM:</b> 24 (24,0) <b>P:</b> 0.260</td> </tr> <tr> <td>Diagnosticado como dengue hemorrágico, n (%)</td> <td><b>Placebo:</b> 32 (31,1) <b>IVRM:</b> 8 (8,0) <b>P:</b> 0.140</td> </tr> <tr> <td>Requerimiento de líquidos intravenosos, n (%)</td> <td><b>Placebo:</b> 102 (99,0) <b>IVRM:</b> 98 (98,0) <b>P:</b> 0.618</td> </tr> </table> <p><b>Resultados Viroológicos</b></p> <table border="1"> <tr> <td>Tiempo de eliminación de la viremia, h (IC del 95 %)</td> <td><b>Placebo:</b> 59,5 (47,8–71,5) <b>IVRM:</b> 59,8 (48,0–71,5) <b>P:</b> 0.915</td> </tr> <tr> <td>Reducción logarítmica virológica, log<sub>10</sub> copias/mL/d, media ± DE</td> <td><b>Placebo:</b> -2,45 ± 1,27 <b>IVRM:</b> -2,38 ± 1,16 <b>P:</b> 0.700</td> </tr> <tr> <td>NS1 negativo al alta, n (%)</td> <td><b>Placebo:</b> 49 (47,6) <b>IVRM:</b> 72 (72,0) <b>P:</b> 0.001</td> </tr> <tr> <td>Tiempo de eliminación de la antigenemia NS1, h (IC del 95 %)</td> <td><b>Placebo:</b> 95,8 (83,9–120,0) <b>IVRM:</b> 71,5 (59,9–84,0) <b>P:</b> 0.014</td> </tr> </table> <p><b>Efectos adversos:</b> El número de EA no difirió significativamente entre los grupos</p> <p>Ivermectina oral aceleró la eliminación de la antigenemia NS1 en pacientes con dengue. Sin embargo, no se observó eficacia clínica de la ivermectina</p>	Eliminación de fiebre (IC 95 %)	<b>Placebo:</b> 59,0 (51,9–68,0) <b>IVRM:</b> 62,0 (52,0–69,8) <b>P:</b> 0.821	Hemoconcentración, n (%)	<b>Placebo:</b> 15 (14,6) <b>IVRM:</b> 24 (24,0) <b>P:</b> 0.260	Diagnosticado como dengue hemorrágico, n (%)	<b>Placebo:</b> 32 (31,1) <b>IVRM:</b> 8 (8,0) <b>P:</b> 0.140	Requerimiento de líquidos intravenosos, n (%)	<b>Placebo:</b> 102 (99,0) <b>IVRM:</b> 98 (98,0) <b>P:</b> 0.618	Tiempo de eliminación de la viremia, h (IC del 95 %)	<b>Placebo:</b> 59,5 (47,8–71,5) <b>IVRM:</b> 59,8 (48,0–71,5) <b>P:</b> 0.915	Reducción logarítmica virológica, log <sub>10</sub> copias/mL/d, media ± DE	<b>Placebo:</b> -2,45 ± 1,27 <b>IVRM:</b> -2,38 ± 1,16 <b>P:</b> 0.700	NS1 negativo al alta, n (%)	<b>Placebo:</b> 49 (47,6) <b>IVRM:</b> 72 (72,0) <b>P:</b> 0.001	Tiempo de eliminación de la antigenemia NS1, h (IC del 95 %)	<b>Placebo:</b> 95,8 (83,9–120,0) <b>IVRM:</b> 71,5 (59,9–84,0) <b>P:</b> 0.014
Eliminación de fiebre (IC 95 %)	<b>Placebo:</b> 59,0 (51,9–68,0) <b>IVRM:</b> 62,0 (52,0–69,8) <b>P:</b> 0.821																						
Hemoconcentración, n (%)	<b>Placebo:</b> 15 (14,6) <b>IVRM:</b> 24 (24,0) <b>P:</b> 0.260																						
Diagnosticado como dengue hemorrágico, n (%)	<b>Placebo:</b> 32 (31,1) <b>IVRM:</b> 8 (8,0) <b>P:</b> 0.140																						
Requerimiento de líquidos intravenosos, n (%)	<b>Placebo:</b> 102 (99,0) <b>IVRM:</b> 98 (98,0) <b>P:</b> 0.618																						
Tiempo de eliminación de la viremia, h (IC del 95 %)	<b>Placebo:</b> 59,5 (47,8–71,5) <b>IVRM:</b> 59,8 (48,0–71,5) <b>P:</b> 0.915																						
Reducción logarítmica virológica, log <sub>10</sub> copias/mL/d, media ± DE	<b>Placebo:</b> -2,45 ± 1,27 <b>IVRM:</b> -2,38 ± 1,16 <b>P:</b> 0.700																						
NS1 negativo al alta, n (%)	<b>Placebo:</b> 49 (47,6) <b>IVRM:</b> 72 (72,0) <b>P:</b> 0.001																						
Tiempo de eliminación de la antigenemia NS1, h (IC del 95 %)	<b>Placebo:</b> 95,8 (83,9–120,0) <b>IVRM:</b> 71,5 (59,9–84,0) <b>P:</b> 0.014																						

Tunjungputri RN, Riswari SF, Pramudo SG, Kuntjoro L, Alisjahbana B, Nugraha HG, van der Ven A, Gasem MH, de Mast Q.	2022	Google académico	Blangadesh Asia	Investigación de la eficacia y seguridad de eltrombopag para corregir la trombocitopenia en pacientes con dengue de moderado a grave: ensayo clínico controlado, aleatorizado de fase II	ensayo de fase II, controlado, aleatorizado, abierto	<b>Población: 109 pacientes con dengue</b> Grupo 1: 36 pacientes dosis de 25mg/D- Inicio de pautas media de $58 \times 10^9/L$ Grupos2: 37 pacientes dosis de 50 mg/D- Inicio de pautas media de $52 \times 10^9/L$ Grupo control: 36 pacientes - Inicio de pautas media de $55 \times 10^9/L$	
						<b>Recuento de plaquetas en respuesta a la administración de eltrombopag</b>	
						<b>Día 7 en la administración del fármaco</b>	<b>Grupo 1:</b> $332 \times 10^9 / L \pm 92$ <b>Grupo 2:</b> $371 \times 10^9 / L \pm 111$ <b>Grupo3:</b> $194 \times 10^9 / L \pm 96$
						<b>Recuperación</b>	<b>Grupo 1:</b> 91 %, OR: 8,33; IC del 95 %: 2,11 a 32,80, valor de p ajustado: 0,008 <b>Grupo 2:</b> 91 %, OR: 8,89). , IC del 95 %: 2,26 a 34,89, valor de p ajustado: 0,005 <b>Grupo3:</b> 55 %
						<b>Efectos adversos tratados con eltrombopag</b>	Los vómitos y la diarrea fueron los únicos dos eventos adversos registrados para los pacientes en los grupos de tratamiento (Grupo 1 y - 2), así como en el grupo de control (grupo de control). Loa informes de ultrasonido no mostraron eventos de trombosis en ninguno de los pacientes

*RR: rango de riesgo, n: número, DENV: dengue, OR; odds ratio, IC: intervalo de confianza.*

Los estudios pertenecen al continente Americano y Asiático, la reanimación de líquidos con los diferentes soluciones dextrano 70 (Onkovertin 70), gelatina al 3% (Gelafundin), lactato de Ringer y solución salina “normal” no mostraron una clara ventaja, Los tiempos de recuperación de Lactato fue mayor a comparación de los otros grupos, el dextrano manifestó más reacciones adversas, en tanto los pacientes que presentaron hipotensión en el síndrome de shock por dengue respondieron mejor a coloides de aquellos que recibieron solución por cristaloides. El aumento del hematocrito fue mejor en (8%) el grupo que recibió lactato de ringer.

El Oseltamivir no mejoró la recuperación plaquetaria ni afectó los parámetros de fuga de plasma. El eltrombopag a dosis de 25 mg/D y 50 mg/D aumento el número de plaquetas en 91 %, según sus respectivas dosis además no mostró efectos adversos. Los pacientes que tomaban

metformina experimentó una reducción hemorragia grave en comparación con los no usuarios (20,7% frente a 9,2 %, P = 0,02) y una reducción del 33 % en el riesgo de dengue grave (rrc = 0,67; IC del 95 %: 0,46 a 0,96; P = 0,03)

**TABLA 5 TRATAMIENTO: FÁRMACOS Y VACUNAS**

AUTORES	AÑO	BASE DE DATOS	PAÍS	TÍTULO	TIPO DE ESTUDIO	RESULTADOS	
Hadinegoro SR, Arredondo-García JL, Capeding MR, Deseda C, Chotpitayasunondh T	2020	Scopus	Inglaterra	Eficacia y seguridad a largo plazo de una vacuna contra el dengue en regiones de enfermedad endémica	Ensayo clínico Dos ensayos de fase 3, CYD14 y CYD15, y un ensayo de fase 2b, CYD23/57.	Población: seguimiento de 3 años Cinco países de Asia y Pacífico (CYD14) 10.275 participantes cinco países de América Latina (CYD15) 20.869 participantes Tailandia CYD23 (CYD57) 3203 participantes	
						<b>Hospitalización Tras la colocación de la vacuna</b>	Durante el año 3 en los ensayos CYD14, CYD15 y CYD57 Los riesgos relativos combinados de hospitalización por dengue fueron  Todos los participantes: 0,84 (intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,56 a 1,24) Edad 9 años o más: 0,50 (IC del 95%, 0,29 a 0,86) Menores de 9 años: 1,58 (IC del 95%, 0,83 a 3,02)
						<b>Eficacia de la vacuna</b>	Las tasas combinadas de eficacia para el dengue sintomático durante los primeros 25 meses fueron del 60,3 % (IC del 95 %: 55,7 a 64,5) para todos los participantes, del 65,6 % (IC del 95 %: 60,7 a 69,9) para los de 9 años de edad o más y del 44,6 % (IC del 95%, 31,6 a 55,0) para los menores de 9 años.
						<b>Eficacia por serotipo</b>	Serotipo 2 47,1 % (IC del 95 %: 31,3 a 59,2) Serotipo 3 62,1 % (IC del 95 %: 28,4 a 80,3) Serotipo 4 83,2 % (IC del 95 %: 76,2 a 88,2)  Seropositivos 9 años o más : 81,9% (IC del 95%, 67,2 a 90,0) Seropositivos menores de 9 años : 70,1% (IC del 95%, 32,3 a 87,3)
						<b>Eficacia de la vacuna contra la hospitalización En 9 años o mas</b>	La eficacia de la vacuna contra la hospitalización por dengue fue superior al 80 % (IC del 95 %, 70,1 a 87,7) La eficacia de las vacunas combinadas para el dengue grave, fue del 93,2 % (IC del 95 %: 77,3 a 98,0)
Sridhar S, Luedtke A, Langevin E	2020	Scopus	Inglaterra	Efecto del estado serológico del dengue sobre la seguridad y	Cohortes de casos	<b>Población:</b> 3578 participantes (2384 en el grupo de vacuna y 1194 en el grupo de control)	

				eficacia de la vacuna contra el dengue		Riesgo asociado a la vacunación entre los 2 y los 16 años	<b>Seropositivos HR</b> Riesgo relativo Hospitalización: 0,32 (IC del 95 %: 0,23 a 0,45) Dengue grave: 0,31 (IC del 95 %: 0,17 a 0,58)
							<b>Seronegativos HR</b> Riesgo relativo Hospitalización: 1,75 (IC del 95 %, 1,14 a 2,70) Dengue grave: 2,87 (IC del 95 %, 1,09 a 2,70)
Patel S, Rauscher M, Kudela M, Hang Pang	2023	Scopus	Inglaterra	Experiencia de seguridad clínica de TAK-003 para el dengue: una nueva vacuna candidata tetravalente viva atenuada.	Ensayo clínico Doble ciego controlada con placebo	Los análisis de subgrupos no mostraron diferencias en la seguridad por estado serológico inicial o por sexo, aunque el análisis por edad indicó mayores tasas de reactividad local para adolescentes (46% para TAK-003 y 28% para placebo) y adultos (56% y 19%, respectivamente) que para los niños (37% y 25%, respectivamente)	
Rivera L, Biswal S et al	2023	Scopus	Inglaterra	Eficacia y seguridad a tres años de la vacuna candidata contra el dengue de Takeda (TAK-003)	Estudio clínico aleatorizado, doble ciego, controlado	<b>Población:</b> 6 317 correspondientes a 1306 en Filipinas, 683 en Sri Lanka, 953 Tailandia, 504 Brazil, 1155 Colombia, 533 República Dominicana, 239 Nicaragua, 944 Panamá -tasas de riesgo se expresó como un porcentaje	
						<b>Eficacia acumulada</b>	<b>Dengue virológicamente confirmado:</b> 62,0 % (intervalo de confianza del 95 %, 56,6–66,7) <b>Hospitalización:</b> 83,6 % ( IC 95%76,8–88,4) Eficacia en 3 años dengue confirmado: 44,7% (32,5–54,7) Eficacia en 3 años en hospitalización: 70,8% (49,6–83,0)
						<b>Eficacia frente seronegativos</b>	<b>Dengue confirmado:</b> 54,3% (IC 95%41,9–64,1) <b>Hospitalización:</b> 77,1% (IC 95% 58,6–87,3)
						<b>Eficacia frente seropositivos</b>	<b>Dengue confirmado:</b> 65,0% (IC 95% 58,9–70,1) <b>Hospitalización:</b> 86,0% (IC 95% 78,4–91,0)
						<b>Eficacia por serotipo</b>	<b>Seropositivo</b> 65,0 (58,9–70,1) <b>DENV-1</b> 56,2 % ( IC 95% 43,7–66,0) <b>DENV-2</b> 83,4 % ( IC 95% 76,4–88,3) <b>DENV-3</b> 52,3 % ( IC 95% 36,6–64,2) <b>DENV-4</b> 60,7 % ( IC 95% 16,0–81,6)
							<b>Seronegativo</b> 54,3 (41,9–64,1) <b>DENV-1</b> 43,5 % ( IC 95% 21,5–59,3) <b>DENV-2</b> 91,9 % ( IC 95% 83,6–96,0) <b>DENV-3</b> –23,4 % ( IC 95% –125,3 a 32,4) <b>DENV-4</b> –105,5 % ( IC 95% –867,5 a 56,4)
No se identificaron riesgos de seguridad importantes							

Kallas EG, Precioso AR, Palacios R, Thomé B, Braga PE	2020	Scopus	Brasil	Safety and immunogenicity of the tetravalent, live-attenuated dengue vaccine Butantan-DV in adults in Brazil: a two-step, double-blind, randomised placebo-controlled phase 2 trial	Ensayo de fase 2	<p><b>Población:</b> 600 participantes</p> <p>Entre los 155 participantes que nunca habían recibido DENV, 97 (63%) recibieron Butantan-DV, 17 (11%) recibieron TV003 y 41 (27%) recibieron placebo.</p> <p>Entre los 145 participantes expuestos al DENV, 113 (78%) recibieron Butantan-DV, tres (2%) recibieron TV003 y 29 (20%) recibieron placebo</p> <p>En general, (75%) en el grupo Butantan-DV y (76%) participantes en el grupo TV003 tuvieron una respuesta humoral neutralizante tetravalente después de la vacunación con una dosis única de vacuna</p> <p>No se observaron diferencias significativas en los resultados de seguridad o inmunogenicidad entre los participantes sin tratamiento previo al DENV y los expuestos al DENV.</p> <p>el 64 % de los participantes que no habían recibido tratamiento previo contra el DENV y el 55 % de los participantes expuestos al DENV en el grupo Butantan-DV lograron una respuesta de anticuerpos tetravalentes Butantan-DV</p>																			
Comité Asesor sobre prácticas de inmunización	2022	Google académico	EEUU	Análisis GRADE: Vacuna contra el dengue Dengvaxia	Revisión sistemática	<p><b>BENEFICIOS</b></p> <table border="1" data-bbox="1173 802 2190 1273"> <thead> <tr> <th data-bbox="1173 802 1585 927">RESULTADO</th> <th data-bbox="1585 802 1756 927">IMPORTANCIA</th> <th data-bbox="1756 802 1991 927">INCLUIR EN EL PERFIL DE EVIDENCIA</th> <th data-bbox="1991 802 2190 927">CERTeza</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="1173 927 1585 1082">Eficacia de la vacuna contra el dengue virológicamente confirmado (VCD)</td> <td data-bbox="1585 927 1756 1082">Crítico</td> <td data-bbox="1756 927 1991 1082">Sí</td> <td data-bbox="1991 927 2190 1082">ALTO</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1173 1082 1585 1177">Eficacia de la vacuna para la ECV grave</td> <td data-bbox="1585 1082 1756 1177">Crítico</td> <td data-bbox="1756 1082 1991 1177">Sí</td> <td data-bbox="1991 1082 2190 1177">MODERADO</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1173 1177 1585 1273">Eficacia de la vacuna para la hospitalización por VCD</td> <td data-bbox="1585 1177 1756 1273">Crítico</td> <td data-bbox="1756 1177 1991 1273">Sí</td> <td data-bbox="1991 1177 2190 1273">MODERADO</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>DAÑOS</b></p>				RESULTADO	IMPORTANCIA	INCLUIR EN EL PERFIL DE EVIDENCIA	CERTeza	Eficacia de la vacuna contra el dengue virológicamente confirmado (VCD)	Crítico	Sí	ALTO	Eficacia de la vacuna para la ECV grave	Crítico	Sí	MODERADO	Eficacia de la vacuna para la hospitalización por VCD	Crítico	Sí	MODERADO
RESULTADO	IMPORTANCIA	INCLUIR EN EL PERFIL DE EVIDENCIA	CERTeza																						
Eficacia de la vacuna contra el dengue virológicamente confirmado (VCD)	Crítico	Sí	ALTO																						
Eficacia de la vacuna para la ECV grave	Crítico	Sí	MODERADO																						
Eficacia de la vacuna para la hospitalización por VCD	Crítico	Sí	MODERADO																						

						<b>RESULTADO</b>	<b>IMPORTANCIA</b>	<b>INCLUIR EN EL PERFIL DE EVIDENCIA</b>	<b>CERTEZA</b>
						Eventos adversos graves	Crítico	Sí	ALTO
						Reacciones en el lugar de la inyección	Importante	No	----
						Reacciones sistémicas	Importante	No	-----
						Hospitalización	Crítico	Sí	<b>MODERADO</b>
						Dengue grave	Crítico	Sí	<b>MODERADO</b>
						Muerte	Crítico	Sí	<b>ALTO</b>
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD Centro Nacional de Salud Pública	2023	Google académico	Perú	Eficacia y seguridad de la vacuna contra el dengue TAK-003 (Qdenga®)	Revisión sistemática	<b>Población:</b> personas sanas de 4-60 años Intervención: TAK-003 Comparación: No vacunar			
						<b>Desenlaces</b>	<b>Nº de participantes (estudios)</b>	<b>Certeza de la evidencia (GRADE)</b>	<b>Efecto relativo (IC 95%)</b>
						Dengue confirmado virológicamente seguimiento: 54 meses	20067	⊕⊕⊕⊕ Alta	RR 0.40 (0.36 a 0.46) EV 64.2% (58.4 a 69.2%)
						Dengue con Hospitalización seguimiento: 54 meses	20067	⊕⊕⊕○ Moderado	RR 0.16 (0.12 a 0.23) EV 84.1% (77.8 a 88.6)
						Dengue grave evaluado con: Criterios del estudio seguimiento: 54 meses	20067	⊕⊕○○ Baja	RR 0.30 (0.07 a 1.25) EV 70.2% (-24.7 a 92.9)
						Fiebre hemorrágica por dengue Evaluado con: criterios de la OMS 1997) seguimiento: 54 meses	20067	⊕⊕○○ Baja	RR 0.30 (0.13 a 0.68)

									EV: 70.0% (31.5–86.9)
						Eventos adversos serios seguimiento: 6-54 meses	21784	⊕⊕⊕⊕ Alta	RR 0.84 (0.74 a 0.94)
						Eventos adversos sistémicos seguimiento: 14 días	5486	⊕⊕⊕○ Moderado	RR 1.15 (1.07 a 1.23)

*IC: intervalo de confianza, DENV-1: dengue serotipo 1, DENV-2: dengue serotipo 2, DENV-3: dengue serotipo 3, DENV-4: dengue serotipo 4.*

El 80% de estudios son en Europa. 10% son de América del norte y 10% son de América Latina, de las tres vacunas Dengaxia muestra una eficacia de 60,3 % (IC del 95 %: 55,7 a 64,5) para todos los participantes. La actividad de la vacuna contra la hospitalización por dengue fue superior al 80 % (IC del 95 %, 70,1 a 87,7), muestra mejores resultados de protección contra el serotipo 3 (62,1 %) y4 (83,2 %) sin embargo el riesgo de hospitalización es mayor para los individuos seronegativos 1,75 (IC del 95 %, 1,14 a 2,70). La vacuna TAK-003 tiene una eficacia 62,0 % (intervalo de confianza del 95 %, 56,6–66,7) y protege de la hospitalización 83,6 % ( IC 95%76,8–88,4) no mostraron diferencias en la seguridad por estado serológico inicial o por sexo, con mayor eficacia para DENV-2, no obstante la eficacia a los 3 años disminuyo al 44,7% pero se mantuvo contra la hospitalización 70,8%. La vacuna de Butantan-DV el 64 % de los participantes que no habían recibido tratamiento previo contra el DENV y el 55 % de los participantes expuestos al DENV en el grupo Butantan-DV lograron una respuesta de anticuerpos tetraivalentes Butantan-DV

## IV. DISCUSIÓN

### Factores de riesgo que promueven a la propagación del dengue y su mortalidad

Los elementos predominantes en la propagación de dengue son los factores ambientales y sociodemográficos. Estudios realizados en Perú, Colombia, Cuba y Ecuador coinciden que el cambio de clima de verano a invierno, con el incremento de las temperaturas, favorece el surgimiento de los mosquito *Aegypti* y en consecuencia un aumento de los reportes de dengue debido a las precipitantes lluvias, que condiciona la productividad y dimensión de los criaderos de mosquitos y aún más se ha observado un patrón cíclico de aumento de casos en las regiones tropicales y subtropicales por la corriente del niño, que no solo desencadena los picos de dengue sino de las demás arbovirosis. (9,13,23,32).

El factor social más identificado en la mayoría de los estudios corresponde a la falta de higienización de las zonas, en especial la recogida de basura sólida como llantas de automóviles recipientes etc. (11). Thien-An no abarca la recogida de desechos sólidos como un factor de riesgo y se enfoca en el agua contaminada (1.280 IC 95% (1.10, 1.49)), uso de dosel (1.2 IC 95% (1.06-1.5)) y estatus socioeconómico incluido el desempleo (1.06 IC 95% (1.02-1.14)). Yissel Peñas en cambio señala la inadecuada protección en las fuentes de abasto de agua (regular a mala) debido que encontró que son potenciales criaderos y los antecedentes de viajes en un 40.6% en el aumento de casos del dengue. Aunque otros autores designan la densidad poblacional ya que este desencadena la falta de infraestructura adecuada en las viviendas y aumento de contagios en el área urbana (6,12) lo que favorece la circulación de los 4 serotipos de DEVN por lo tanto las personas que habitan en estas áreas representa un grupo de riesgo potencial. (3) Armando García et al. demostró que con el conocimiento correcto sobre la prevención del dengue y donde este se propaga dicho vector disminuye a largo plazo los contagios. El antecedente de dengue fue bajo en la comunidad (23.3%) lo que implica que la educación influye como factor de riesgo. Sin duda la combinación de un factor ambiental como el clima cálido y lluvioso junto a la mala higienización zonal son los factores precipitantes para la propagación del dengue (1.02 IC 95% (1.00-1.043))

En los países de Cuba, Ecuador, Colombia y Perú el sexo más afectado fue el femenino a comparación de 3:1 del masculino, cuyo caso coincide con el comportamiento del mosquito ya que prefiere estar espacios cerrados, intradomiciliario y generalmente pican en un período

de inactividad del huésped, dicha relación se atribuye, a que la mayor proporción de mujeres se mantienen en el hogar y acuden con mayor frecuencia a centros de salud. La edad más afectada en promedio de los estudios latinoamericanos es de 30-50 años abarcando a la edad más productiva en generar ingresos económicos lo que representa costes en la salud.

Se observó mayor predisposición en desarrollar complicaciones en los extremos de la vida, Osmany et al recalca que los afectados por dengue con signos de alarma se mantenían en edad de 40-59 los cuales presentaban comorbilidades asociadas y Otero señala que las edades menores de 10 años desarrollan dengue con signos de gravedad debido que el 78.9% de su población fue directamente hospitalizado. Aunque Predominaron los individuos blancos en los estudios se debe que la población de Habana Cuba se caracteriza por su fototipo de piel . (4, 3,6,7). Pimentel y Perales señalan que los factores individuales del huésped aumentan la mortalidad, y entre ellas destaca las comorbilidades del huésped (RM 3.52 IC 95% 1.51-8.18) mencionando la DM tipo 2, hipertensión arterial, obesidad y el embarazo los cuales demostraron complicaciones en la fase crítica del dengue pero sin duda el factor principal para el proceso de dengue grave es, por una infección secundaria por otro serotipo diferente del que causo la primo infección (RM 3.99 IC 95% 1.63-9.77) (7). Dentro de los medicamentos que dificultan el tratamiento del dengue se encuentran la dipirona (RM 6.38 IC 95% 2.41-16.86) que se asocia con una trombocitopenia severa y la propensión a desarrollar dengue hemorrágico lo que es de preocupación, al ser recomendado para el uso sintomático junto al paracetamol en países como Colombia y las guías de la Organización mundial de la salud. Pimantel también menciona que el riesgo social RM 3.40 IC 95% 1.30-8.43, y el consumo de medicamentos de uso crónico (RM=3.40 IC95% 1.10-10.54) influyen en la mortalidad, sin embargo, encontró un factor protector, el uso de paracetamol (RM 0.25 IC 95% 0.10-0.61) (13) Otros factores menos mencionados es el inicio tardío del tratamiento, por problemas de triaje en los establecimientos de salud, demora en el traslado de la unidad de primer a segundo/ tercer nivel y descuidos en la observación de la evolución. (7) (13) Las características del huésped como la edad y antecedentes que posea son factores claves en la mortalidad del dengue junto al tiempo de la instauración del tratamiento y el uso adecuado de los medicamentos para el desarrollo de la fase crítica de la infección.

### **Diagnóstico: Identificación mediante la clínica y pruebas de laboratorio del dengue**

El diagnóstico del dengue debe realizarse de forma precoz, para la disminución de la mortalidad. En particular, se basa en la clínica, sin embargo, las pruebas de laboratorio ayudan

en su confirmación y sospechar el desarrollo de la gravedad. (15) La característica clínica que prevaleció en todos los casos fue la fiebre (100%) la que resulta inespecífica debido que se presenta en otras arbovirosis. García y Cabrejos señalan que su segundo síntoma más frecuente fue la cefalea (78%), Seguido por la mialgia, astenia (50%). Otro síntoma común que se manifestó fue el dolor retro-ocular (63%) aunque las guías del OPS lo clasifican como signo de baja especificidad, los síntomas que nos pueden prestar a confusión y se presentaron en menor medida son el rash (25%), lumbalgia (10%) y hemorragias (11%). Los síntomas que demostraron un desarrollo de gravedad fue en su mayoría manifestaciones digestivas como el dolor abdominal continuo (72.7%), vómito persistente (27.3%) y la hipotensión arterial (72.7%) . Dentro de las complicaciones el síndrome de choque fue su manifestación más grave la hemorragia severa en el 18.2%, y menos del 10% llegaron a experimentar hepatitis reactiva y encefalitis.

El hemograma resulta una herramienta útil en la sospecha de dengue y su gravedad, en todos los países se caracterizaron por presentar leucopenia en la fase inicial, sin embargo, los marcadores para dengue grave fue la trombocitopenia y el aumento progresivo del hematocrito y en poca medida el aumento de las transaminasas. (7,9,30) Colombia desarrolló un estudio de algoritmos diagnósticos los que comprobaron que la clínica junto a una prueba de laboratorio como el hemograma enfocado en los leucocitos ( $\leq 4.500/\text{mm}^3$ ) y plaquetas ( $\leq 160.000/\text{mm}^3$ ), incrementa la sensibilidad 76,5% (IC95% 71,9-80,5) diagnóstica a comparación de aquellos parámetros que se basan en la manifestación de síntomas específicos o en ausencia de algunos de ellos (ausencia de ictericia, rinorrea, dificultad respiratoria...). (15) .

La clasificación del Dengue ha pasado por modificaciones concluyendo que la clasificación del 2009 se considero la más apropiada con una sensibilidad de 94,4 % (IC95% 92,4-96,0) y especificidad de 5,5 % (IC95% 3,5-8,6) para identificar con certeza los casos de dengue grave a comparación de la clasificación tradicional de 1997 cuyos ítems dejaba a los pacientes con signos de alarma y dengue grave mal clasificados y con un mal manejo terapéutico con su sensibilidad de 94,4 % (IC95% 92,4-96,0) y especificidad de 5,5 % (IC95% 3,5-8,6) respectivamente. (6)

En tanto a los métodos diagnósticos su eficacia depende del conocimiento del médico, sobre cual prueba es la más certera según su punto de corte en los días de la infección o si cuenta con los recursos disponibles para su realización.

Las pruebas de preferencia son: La reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR), ELISA Antígeno NS1 y la Detección de anticuerpos IgM y IgG. (33)

La prueba de aislamiento del virus del Dengue por lo general es la menos manejada ha comparación de las otras pruebas por su necesidad de equipos específicos, lo cual representa un gran costo y demora de 1 a 2 semanas para dar un resultado lo que retrasa la confirmación del diagnóstico. La RT-PCR es capaz de detectar el genoma de los 4 serotipos del dengue, pero dentro de sus limitaciones esta la incapacidad de identificar la infección específica del dengue serotipo y aunque resulta una prueba de alta sensibilidad y especificidad durante los siete primeros días de la enfermedad, hay que recalcar que su resultado negativo no descarta la infección por dengue. Es por ello que las pruebas preferidas en la mayoría de los estudios y accesibles son; el antígeno de la proteína no estructural 1, que presenta mayor porcentaje para diagnosticar dengue hasta los 5 días (79.9%) a comparación de las Inmunoglobulinas; las que aumentan su porcentaje en un 64.7% IgM y 63.9% IgG a partir de los cinco días.

En Perú nos indica que la combinación del antígeno NS1 junto a la IgM y IgG nos ayudan aumentar la eficacia del diagnóstico de dengue y determinar si es una infección reciente, pasada y reinfección, además destaca que el punto de corte sería dentro del quinto día como regla general para establecer la etapa de la viremia. Unos aspectos a destacar de las inmunoglobulinas, son que resultan poco sensibles y específicas por si solas por ello tienen que ir acompañadas de un método directo y según Raafat, et al. Este tipo de pruebas en unos pocos años van a disminuir su utilidad a medida que progresa los programas de vacunación contra el dengue debido que sus resultados serán menos específicos. (33) Según el nivel de atención la clínica y los exámenes de laboratorio en especial el hemograma, NS1 y las inmunoglobulinas G y M contribuyen las pruebas básicas en la confirmación del dengue.

Se ha descrito que la falta de reactivos para la realización de pruebas de laboratorio es una realidad en los centros de atención médica y no contamos con algoritmos de precisión diagnóstica, por lo que se requiere nuevas herramientas con diferente enfoque. (34)

Las pruebas de diagnóstico rápido (PDR) resultan de utilidad para sitios en los que se cuentan con pocos recursos o su acceso es complicado, su aplicación permite un tratamiento oportuno y puede utilizarse como medida de control vectorial; en general se han desarrollado y comercializado diferentes tipos de PDR en Asia, Europa, y América, dichas pruebas se han sometido a estudios para determinar su utilidad y eficacia, comparando sus resultados frente

a los métodos directos tradicionales como la RT-PCR (gold standar), NS1, e IgG y IgM, lo que resulta un cambio revolucionario y práctico. En Asia se puso a prueba la precisión y utilidad de las siguientes pruebas rápida; ViroTrack Dengue Acute una nueva prueba basada en biosensores, SD Bioline Dengue Duo combinado NS1/ IgG /IgM y la SD Dengue NS1 Ag Elisa , en la infección aguda por dengue.

La prueba rápida con mayor rendimiento fue SD Bioline DD NS1 o IgM o IgG con una sensibilidad del 82.4% IC95% (76.8-87.1) y especificidad: 87.4% IC95% (82.8-92.2) seguida por SD dengue NS1 Ag ELISA, sensibilidad: 66.5% IC95% (60.-72.6) y especificidad: 95.4% IC95% (92.1-97.6) y por último Viro track Dengue NS1 Agudo con una sensibilidad: 62.3% IC95% (55.6-68.7) y especificidad: 95.0% IC95% (91.7-97.3).

En Perú mostraron el rendimiento diagnóstico de la prueba rápida para la detección del antígeno NS1 y anticuerpos IgM e IgG SD Dengue Duo Inyecta la sensibilidad de la prueba rápida fue de 68% para NS1 e IgM, y 86% para IgG, mejorando este parámetro a 75% y 81% para NS1 e IgM, respectivamente, en los tres primeros días. La especificidad para los tres analitos fue mayor a 87%. En los países endémicos la circulación con otras arbovirosis como el virus del zika y chikungunya generan reacción cruzada pero Begoña en su estudio con SD Dengue Duo Inyecta obtuvo una especificad analítica de 100% sin evidencia de prueba cruzada de la prueba rápida con los virus mencionados (34) Otra prueba de última generación corresponde a los prototipos de dengue VIDAS los que parecen ser adecuados para la detección rutinaria frente los antígenos NS1/ IgG /IgM del dengue ya que presenta un claro beneficio en comparación con las pruebas de ELISA manual y con sensibilidad parecida 95% IC95% (89.1-98.8), su ventaja se demuestra en por su rapidez e interpretación automática.(35), aunque las PDR no refleja un diagnóstico definitivo su progreso dan resultados rápidos y se puede usar como medida diagnóstica alternativa frente a la escasez de las pruebas concluyentes para el diagnóstico y en nuestro medio las pruebas de SD Bioline DD NS1 o IgM o IgG y SD Dengue Duo Inyecta son una alternativa favorable para la sospecha de dengue (25)

### **Biomarcadores como predictores de gravedad**

Debido a la naturaleza heterogénea del dengue resulta difícil la predicción de riesgo, por lo que se necesita el avance de pruebas que ayuden a identificar y disminuir estas complicaciones. (36)

Se han propuesto distintos modelos enfocados en factores endoteliales y vasculares, sin embargo, el progreso ha sido lento. Villar L. 2013 basado en estudios anteriores se enfocó en

comparar los niveles de Tumor Necrosis Factor-Related Apoptosis-Inducing Ligand TRAIL, el factor de necrosis tumoral Alpha TNF $\alpha$ , La proteína 1 de tipo receptor de interleucina-1 ST2, e indoleamina 2,3-dioxigenasa IDO, en la curso temprano del dengue, mediante un estudio de casos y controles descubriendo que la ST2, TRAIL y TNF $\alpha$  aumentan en la patogenia del inicio de la infección, caso contrario al IDO dado que sus niveles no mostraban diferencia en el dengue leve o severo. El mismo autor procedió a buscar otros biomarcadores más accesibles en los centros hospitalarios en este caso acudió a evaluar la albumina, creatina cinasa (CK), lactato-deshidrogenasa (LDH), proteína C reactiva (PCR) como biomarcadores en la fase temprana del dengue en un estudio de casos y controles resultando todas útiles a excepción de la CK. Otro estudio se enfocó en la angiopoyetina-2 (Ang-2) se presenta en mayor medida en dengue grave a comparación de EGF, Ang-1 sICAM-1 y endoglina soluble. (36) Se necesita más estudios y de gran impacto para determinar si dichos factores se desenvuelven de igual manera, sin embargo, un uso útil que se puede manifestar es la elevación de las transaminasas por la afectación hepática del dengue y la PCR.

### **Tratamiento del dengue**

El tratamiento del dengue se basa tradicionalmente en soporte sintomático, vigilancia hemodinámica y en la hidratación según el grado de severidad manteniendo una terapia sencilla y efectiva. La solución de cristaloides es la más utilizada en comparación con los coloides pero resultan útiles si la terapia de reanimación con cristaloides no funciona.

En un ensayo clínico en Vietman se estudió a la población pediátrica con síndrome de shock moderado por dengue, se utilizaron distintas soluciones lactato de Ringer, dextrano 70 y almidón de hidroxietilo al 6% las que evidenciaron resultados similares. En efecto, se prefirió la solución de hartmann por su seguridad, eficacia y menor costo económico en pacientes con shock grave. El dextrano y el almidón tuvieron un comportamiento similar, aunque el dextrano se asoció con más reacciones de hipersensibilidad. (37) Aunque Los niños que recibieron lactato de Ringer para reanimación primaria tardaron más en lograr la estabilidad cardiovascular inicial que los pacientes que recibieron cualquiera de los coloides (38) Según las recomendaciones de la OPS a los pacientes con dengue y trombocitopenia se sugiere no administrar concentrado de plaquetas o plasma fresco congelado. (24)

La trombocitopenia es una de las manifestaciones comunes y predictores de gravedad del dengue por lo tanto se han desarrollado fármacos que nos ayuden a corregir dicha depresión de las plaquetas; el Eltrombopag un agonista del receptor de trombopoyetina que estimula la

megacariopoyesis, muestra un gran potencial por tres razones 1) al establecer por encima del valor  $150 * 10^9/L$  de plaquetas 2) la disminución de las manifestaciones hemorrágicas 3) con un índice favorable de seguridad sin mostrar signos de trombosis, El eltrombopag a dosis de 25 mg/D y 50 mg/D aumento el número de plaquetas en 91 % con mínimos efectos adversos lo resulta ser una muy favorable alternativa en estas circunstancias. (38) Caso contrario se puede opinar del Oseltamivir cuyos resultados fueron desfavorables para el aumento de plaquetas y la prevención de la fuga plasmática. (39)

## **Fármacos**

Se han implementado distintos mecanismos de acción de los fármacos dirigidos al virus del dengue o al huésped cuya finalidad es mejorar el pronóstico del paciente infectado

**Fármacos contra el virus del dengue:** en el año 2019 se encontraba en investigación el desarrollo los fármacos antivirales con un enfoque que promovía disminuir la carga viral dichos fármacos como la cloroquina, lovastatina, delgosivir y balapiravir, sin embargo, no han mostrado ninguna eficacia clínica y peor aún la disminución de la viremia (40)

Ahora el fármaco en desarrollo es la ivermectina, sin embargo, no mostró diferencias en la disminución de la viremia (Placebo: 59,5 (47,8–71,5)-*IVRM*: 59,8 (48,0–71,5)) sin cambios en la clínica de los pacientes no obstante al alta se notaron las diferencias de NS1 negativas entre el grupo del placebo y el grupo que recibió ivermectina (*Placebo*: 49 (47,6) - *IVRM*: 72 (72,0) ). La Ivermectina oral aceleró la eliminación de la antigenemia NS1 en pacientes con dengue. (40) (42)

Tratándose de la doxiciclina no se han realizado ensayos clínicos concretos para su rendimiento en el tratamiento del dengue, pero ha manifestado según Brasil ser un antiinflamatorio por la reducción de citoquinas IL-6 Y TNF versus al tratamiento estándar; India mediante un estudio de casos y controles demostraron que la doxiciclina aumenta el conteo de plaquetas y leucocitos e incluso mejora el tiempo de estancia hospitalaria. (43)

La comparación de la ivermectina y la doxiciclina en tanto a la eliminación de la viremia no muestran avances satisfactorios, sin embargo, La proteína NS1 no solo influye en la replicación viral, dicha proteína desencadena una cascada inflamatoria de citoquinas y favorece la extravasación celular causando daño endotelial, la ivermectina ha mostrado la eliminación de la proteína lo que podría implicar beneficios en otros aspectos como la evolución favorable

de la fase crítica, al igual que la doxiciclina que muestra mejorar las complicaciones de la enfermedad.

**Fármacos enfocados al huésped:** según el grado de reacción inmunopatológica de nuestro organismo frente al dengue se puede desencadenar complicaciones en la evolución de leve a severa, por ello se tratan de encontrar fármacos que disminuyan dicha reacción, según recomendaciones de la organización panamericana de la salud ya no se usan corticoesteroides como la prednisolona oral, ni inmunoglobulinas. Existen fármacos en desarrollo que se emplean para este fin como: mesilato de nafamostat, montelukast, rupatadina, ketanserina y de los más avanzados en fase 4 está el ketotifeno de los que se espera los resultados. (40)

Las comorbilidades del huésped representan un factor de riesgo en especial la diabetes y la obesidad por ello se está investigando fármacos metabólicos como la metformina y sus beneficios en el dengue. Un estudio en Singapur con pacientes con diabetes no insulino dependientes y dengue confirmado, observó que la metformina se relacionó con un menor riesgo de desencadenar dengue grave (42,4% en los no usuarios *versus* 28,2% en los usuarios,  $P = 0,03$ ) y una proporción significativamente menor de usuarios de metformina experimentó hemorragia grave en comparación con los no usuarios (20,7% frente a 9,2%,  $P = 0,02$ ), además, hubo una relación inversa dependiente de la dosis entre la ingesta de metformina y la gravedad del dengue.(44)

## **Vacunas**

No se dispone de una terapia específica para el dengue, sin embargo, el control vectorial resulta una estrategia de prevención que puede mejorar junto a la implementación de vacunas. Actualmente existen al menos 7 vacunas en diferentes etapas de desarrollo y ensayos clínicos y todas ellas se enfrentan a diferentes desafíos como dar al huésped protección contra todos los serotipos del dengue 1-4 y una defensa a una infección secundaria ante cualquier serotipo sin el desarrollo de dengue grave. A continuación, se discutirá las vacunas cuyo progreso es alentador y más desarrollado. (40)

Dengvaxia o también conocida como virus quimérico de la fiebre amarilla- DENV- vacuna tetravalente contra el dengue CYD-TDV, fue la primera vacuna viva atenuada que recomendó la Organización mundial de la salud para su aplicación, al pasar 3 ensayos clínicos propuestos en Asia y América Latina, sin embargo, solo está aprobada en 20 países, su uso es limitado a las personas seropositivas dado que los individuos seronegativos fueron más propensos a desarrollar dengue grave, el índice de seguridad HR para la hospitalización fue de

1,75 (IC del 95 %: 1,14–2,70) y el del dengue grave fue de 2,87 (IC del 95 %: 1,09–7,61) en pacientes seronegativos en comparación con los HR correspondientes de 0,32 (IC 95%: 0,23-0,45) y 0,31 (IC 95%: 0,17-0,58) en pacientes seropositivos. (45) En general la eficacia de la vacuna fue de un 60,3% Grade crítica (IC del 95%: 55,7-64,5), Su eficacia por serotipo fue DENV-1 58.4%, DENV-2 47.1%, DENV-3 73.6% y DENV-4 83.2% lo que demuestra mejores resultados para el serotipo 3 y 4. La vacuna protege 80.3% de las hospitalizaciones (*GRADE moderado*) y 95.5% de casos graves de dengue. (*GRADE moderado*). (46)(47) Haginegoro et al muestra un número mayor de riesgo en hospitalizaciones tras la colocación de las vacunas en menores de 9 años 1,58 (IC del 95%, 0,83 a 3,02) a comparación de los pacientes que tenían 9 años o más 0,50 (IC del 95%, 0,29 a 0,86), Al Igual La OMS indica que la vacuna se admistre a mayores de 9 años y en países endémicos tras un cribado.

TAK-003 es una vacuna tetravalente viva atenuada desarrollada por Takeda Pharmaceuticals; el cual se encuentra en ensayos clínicos a largo plazo, dicha vacuna muestra cierta ventaja contra la CYD-TDV ya su eficacia y seguridad han dado resultados aceptables para pacientes seropositivos y seronegativos (*Grade alta*), los ensayos clínicos en fase 3 en Inglaterra demostraron que la vacuna es bien tolerada, no muestra eventos adversos de importancia independientemente de la edad (4 a 60 años), del sexo y de su estado serológico (*Grade alta.*) (47) La eficacia de la vacuna fue del 62,0 % (intervalo de confianza del 95 %, 56,6–66,7) y del 77,1% (58,6-87,3) frente a VCD hospitalizados en los seronegativos basales; 86,0% (IC 95% 78,4–91,0) de los seropositivos en hospitalización.

La vacuna varía según el serotipo y muestra una eficacia del serotipo DENV-1 (seropositivo: 56,2 % (IC 95 %: 43,7–66,0) vs seronegativo: 43,5 % (IC 95 %: 21,5–59,3 )) y DENV2 (seropositivo: 83,4% (IC 95%: 76,4–88,3) vs seronegativo: 91,9% (IC 95%: 83,6–96,0)). Sin embargo, la eficacia de la vacuna fue del 52,3% (IC del 95%: 36,6–64,2) para DENV-3 y del 60,7% (IC del 95%: 16,0–81.) DENV4, lo muestra una notable protección contra el serotipo DENV2 ya que su columna vertebral en la fue creada pertenece a dicho serotipo, no obstante, la vacuna demuestra una disminución con el tiempo. La eficacia contra el dengue virológicamente confirmado durante el tercer año disminuyó al 44,7% (32,5-54,7), mientras que la eficacia contra el VCD hospitalizado se mantuvo en el 70,8% (49,6-83,0) *Grado moderado*. Lo que demuestra la necesidad de una dosis de refuerzo. (48)(49)

TV003/TV005 creada por NIAID de Estados Unidos la cual se encuentra en pruebas clínicas, en un ensayo en fase I se encontró entre un 64% y un 100% de seroconversión después

de una dosis única de TV003, desde entonces Brasil mediante el instituto de Butatan fabricó una vacuna análoga a la TV003 la Butatan-DV que actualmente se encuentra en fase 3 su mecanismo se basa en neutralizar los anticuerpos contra los cuatro serotipos del dengue, los resultados de los participantes en fase 2 mostraron que el 75% de ellos desarrollaron una respuesta humoral neutralizante tras una dosis de la vacuna tanto para pacientes con y sin tratamiento, a excepción a del serotipo 4, la reacción adversa más frecuente fue la erupción tanto para TV003 y Butatan-DV. (50) (51) (52)

Aunque la vacuna CYD-TDV muestra inconvenientes con el índice de seguridad de los pacientes seronegativos, este ha mostrado mantener su eficacia contra la hospitalización y el desarrollo de dengue grave frente a los 4 serotipos en especial al tres y cuatro por un largo periodo de tiempo, a comparación de la vacuna TAK-003 la cual en tres años disminuye su eficacia drásticamente y muestra una fuerte sensibilidad frente al serotipo dos, no tan notable en los demás serotipos, mostrando que la primera vacuna es la más adecuada en los países endémicos.

## **V. CONCLUSIONES**

Dentro de los factores que promueven la propagación del dengue nos encontramos con los cambios climáticos y las precipitaciones junto con los factores sociodemográficos que abarcan la mala higienización zonal, agua contaminada y el sexo femenino. Las características del huésped que sobresalieron son la edad ubicándose en los extremos de la vida, las comorbilidades del huésped, cursar por una infección secundaria por otro serotipo diferente del que causó la primera infección y el uso de dipirona, los que demostraron ser factores de riesgo para la mortalidad.

Aunque no existe un algoritmo diagnóstico preciso para el dengue, la sospecha clínica más un examen de laboratorio como el hemograma aumenta la eficacia de llegar a un diagnóstico certero; si se cuenta con los recursos las pruebas NS1, IgM e IgG nos ayudan en la confirmación del diagnóstico, en vista que los países endémicos son de bajos recursos y de difícil acceso, las pruebas rápidas como SD Bioline DD NS1 o IgM o IgG, SD Dengue Duo Inyecta, son una alternativa y funciona como pruebas de control vectorial. En tanto los predictores de gravedad no hay uno específico en realidad, pero la clínica como los signos de alarma y trombocitopenia, PCR, transaminasas, ST2, TRAIL y TNF $\alpha$  nos orientan sobre la evolución del paciente.

El tratamiento es abordar la sintomatología con analgésicos y antipiréticos como el paracetamol, aportamos que el uso de dipirona empeora el cuadro en la fase crítica, la terapia de hidratación oral se usa en casos leves y en casos graves se emplea terapia de reanimación con cristaloides de preferencia solución salina o lactato de Ringer y en caso necesario coloides o transfusión de glóbulos rojos, la metformina se puede atribuir como fármaco protector al desarrollo de dengue grave y nos podemos beneficiar del uso de eltrombopag para aumentar las plaquetas en los pacientes con marcadores de severidad. El progreso de las vacunas es fundamental en vista de la inexistencia del tratamiento específico, las vacunas más aceptadas son Dengvaxia y TAK-003 cuyas vacunas ya se encuentran aprobados en países de Europa, Estados Unidos y América Latina. En conclusión, se requiere el conocimiento de los protocolos en los en cada centro de médico y la actualización de guías de práctica clínica por parte de entidades nacionales de vigilancia epidemiológica.

## VI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Villaseñor. PN, Mafla JFA, Mishell Cecibel Colcha Valdivieso, Oyarvide CAA, González ELG, Leyddy Magdalena Fernández Zajia. DENGUE: ACTUALIDADES, CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS EPIDEMIOLOGICA Y PREVENCIÓN. Rev Sanit Investig. 2023;3(4):1-8.
2. Wilder-Smith A, Ooi EE, Horstick O, Wills B. Dengue. The Lancet. enero de 2019;393(10169):350-63.
3. Duany-Badell L, Águila-Rodríguez N, Bravo-Polanco E, Llanes-Cartaya M, González-León L, Castro-Morejón L. Características clínicas y epidemiológicas de pacientes confirmados de dengue. Cumanayagua, Cuba. 2019. Medisur [revista en Internet]. 2021 [citado 2023 Jun 14]; 19(3):[aprox. -429 p.]. Disponible en: <http://www.medisur.sld.cu/index.php/medisur/article/view/5011>
4. Dehesa López E. Dengue: actualidades y características epidemiológicas en México. REVMEUAS. Julio-Septiembre 2019;9(3):159. DOI <http://dx.doi.org/10.28960/revmeduas.2007-8013.v9.n3.006>
5. Sippy R, Herrera D, Gaus D, Gangnon RE, Patz JA, Osorio JE. Seasonal patterns of dengue fever in rural Ecuador: 2009-2016. PLoS Negl Trop Dis. 2019 May 6;13(5):e0007360. doi: 10.1371/journal.pntd.0007360. PMID: 31059505; PMCID: PMC6522062
6. Perales Carrasco J. C, Popuche Cabrera P. L, Cabrejos Sampen G, , Díaz-Vélez C. Perfil clínico, epidemiológico y geográfico de casos de dengue durante el fenómeno El Niño Costero 2017, Lambayeque-Perú. Revista Habanera de Ciencias Médicas [Internet]. 2019;18(1):97-113. Recuperado de: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=180460574010>
7. García-Gómez C, Sánchez-Sánchez S, Pantoja-Fonseca D, Rodríguez-Morales O, Navarro-Baldellot A, García-Mantecón C. Comportamiento clínico-epidemiológico de pacientes con dengue. Estudio comparativo de dos series de casos. Medisur [revista en Internet]. 2021 [citado 2023 Jun 14]; 19(3):[aprox. -421 p.]. Disponible en: <http://www.medisur.sld.cu/index.php/medisur/article/view/5018>
8. Vitale M, Lupone CD, Kenneson-Adams A, Ochoa RJ, Ordoñez T, Beltran-Ayala E, Endy TP, Rosenbaum PF, Stewart-Ibarra AM. A comparison of passive surveillance and active cluster-based surveillance for dengue fever in southern coastal Ecuador. BMC Public Health. 2020 Jul 6;20(1):1065. doi: 10.1186/s12889-020-09168-5. PMID: 32631315; PMCID: PMC7336448.
9. Escobar OET, Olivera TMG, Yéndez NVE. Caracterización clinicoepidemiológica de pacientes con dengue ingresados en el Instituto de Medicina Tropical Pedro Kourí. MEDISAN.2020; 24(4): 39. Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=368464308009>
10. Theran león, J. S., Dulcey Sarmiento, L. A., Saenz Sandoval, E., Melo Gómez, H. J., & Mantilla Carreño, W. D. Historia del dengue en las Américas, perspectivas y evolución

histórica epidemiológica, así como su horizonte a futuro. *Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinar*.2022; 6(4) 2551-2573. DOI: [https://doi.org/10.37811/cl\\_rcm.v6i4.2781](https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v6i4.2781)

11. Ha TA, León TM, Lalangui K, Ponce P, Marshall JM, Cevallos V. Household-level risk factors for *Aedes aegypti* pupal density in Guayaquil, Ecuador. *Parasit Vectors*. diciembre de 2021;14(1):458.
12. León YP. Factores socioambientales que facilitan la propagación del dengue. *Rev Cuba Hig Epidemiol*. 2021;58:e1098.
13. Pimentel J, Zuluaga G, Borrero E, Andersson N. Factores clínicos y demográficos asociados con la mortalidad por dengue en Colombia: estudio de casos y controles. *Salud Pública México*. 22 de diciembre de 2020;63(1, ene-feb):42-50.
14. Thomas DSJ, Rothman DAL, Kalayanarooj S. Infección por el virus del dengue: manifestaciones clínicas y diagnóstico. *Wolters Kluwer*.2023;1(1):10-15. Disponible en: [https://www-uptodate-com.vpn.ucacue.edu.ec/contents/dengue-virus-infection-clinical-manifestations-and-diagnosis?search=DENGUE&source=search\\_result&selectedTitle=1~107&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www-uptodate-com.vpn.ucacue.edu.ec/contents/dengue-virus-infection-clinical-manifestations-and-diagnosis?search=DENGUE&source=search_result&selectedTitle=1~107&usage_type=default&display_rank=1)
15. Caicedo DM, Méndez AC, Tovar JR, Osorio L. Desarrollo de algoritmos clínicos para el diagnóstico del dengue en Colombia. *Biomédica*. 31 de marzo de 2019;39(1):170-85. Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=84359527016>
16. Baldi Mata G, Hernández Redondo S, Gómez López R. Actualización de la fiebre del Dengue. *Rev Medica Sinerg*.22 de diciembre de 2019;5(1):e341.
17. Burgos Sojos B, Loaiza Montalvo G, Solórzano Gorozabel M, Vásquez Moreno L. Fisiopatología del dengue. *Revista Científica Mundo de la Investigación y el Conocimiento*. 2019;3(3): 622-642. Disponible en: <http://recimundo.com/index.php/es/article/view/614>
18. Véliz-Castro TI, Valero-Cedeño N, Dalgo-Flores VM, Cabrera-Hernández MG, Pinos-Cedeño MJ, Duran-Mojica AA, et al. Nueva clasificación clínica de la infección por virus Dengue: ¿qué tan útil es en áreas endémicas? *Dominio Las Cienc*. 5 de julio de 2019;5(3):3.
19. Katzelnick LC, Quentin E, Colston S, Ha TA, Andrade P, Eisenberg JNS, Ponce P, Coloma J, Cevallos V. Increasing transmission of dengue virus across ecologically diverse regions of Ecuador and associated risk factors. *medRxiv [Preprint]*. 2023 May 30:2023.05.25.23290519. doi: 10.1101/2023.05.25.23290519. PMID: 37398346; PMCID: PMC10312896.
20. Thomas SJ, Rothman AL. Infección por el virus del dengue: epidemiología. *Wolters Kluwer*.2023 . Disponible en: [https://www-uptodate-com.vpn.ucacue.edu.ec/contents/dengue-virus-infection-epidemiology?search=DENGUE&source=search\\_result&selectedTitle=4~107&usage\\_type=default&display\\_rank=4](https://www-uptodate-com.vpn.ucacue.edu.ec/contents/dengue-virus-infection-epidemiology?search=DENGUE&source=search_result&selectedTitle=4~107&usage_type=default&display_rank=4)

21. Thomas SJ, Rothman AL. Infección por el virus del dengue: patogenia. Wolters Kluwer.2023. Disponible en: [https://www-uptodate-com.vpn.ucacue.edu.ec/contents/dengue-virus-infection-pathogenesis?search=DENGUE&source=search\\_result&selectedTitle=3~107&usage\\_type=default&display\\_rank=3](https://www-uptodate-com.vpn.ucacue.edu.ec/contents/dengue-virus-infection-pathogenesis?search=DENGUE&source=search_result&selectedTitle=3~107&usage_type=default&display_rank=3)
22. Lino Villacreses W, Soledispa Salazar J. PREVALENCIA Y FACTORES DE RIESGO EN LA TRANSMISIÓN GLOBAL DEL DENGUE. Revista Científica Arbitrada Multidisciplinaria PENTACIENCIAS. 2023;5(1): 437-456.
23. García-Maldonado J. Factores de riesgo asociados al Dengue, en el Barrio El Bosque, Machala – Ecuador, 2019. Pol Con. 20 de marzo de 2021;6(3): 1883-1891. DOI: 10.23857/pc.v6i3.2479
24. 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 Pública [Internet]. 20 de julio de 2022;46:1.
25. Valdivia-Conroy B, Vasquez-Calderón JM, Silva-Caso W, Martins-Luna J, Aguilar-Luis MA, Del Valle-Mendoza J, et al. Rendimiento diagnóstico de la prueba rápida para la detección del antígeno NS1 y anticuerpos IgM e IgG contra el virus del dengue. Rev Peru Med Exp Salud Pública [Internet]. 23 de diciembre de 2022; 39(4):434-41.
26. Clemen G, Angel J, Montes C, Tovar JR, Osorio L. Contribution of NS1 and IgM based-rapid tests to dengue diagnosis in Colombia before zika emergence. Infectio[Internet]. 2019;23(3):259-65.
27. Thomas SJ, Rothman AL, Kalayanarooj S. Infección por el virus del dengue: prevención y tratamiento. Wolters Kluwer. 2023. Disponible en: [https://www-uptodate-com.vpn.ucacue.edu.ec/contents/dengue-virus-infection-prevention-and-treatment?search=DENGUE&source=search\\_result&selectedTitle=2~107&usage\\_type=default&display\\_rank=2](https://www-uptodate-com.vpn.ucacue.edu.ec/contents/dengue-virus-infection-prevention-and-treatment?search=DENGUE&source=search_result&selectedTitle=2~107&usage_type=default&display_rank=2)
28. Blanco-Alvarez RM, Carbonell-Labadie SH. Actualización acerca del diagnóstico y tratamiento del dengue en Cuba. Revista 16 de abril [Internet]. 2023; 62:e1769. Disponible en: [http://www.rev16deabril.sld.cu/index.php/16\\_04/article/view/1769](http://www.rev16deabril.sld.cu/index.php/16_04/article/view/1769)
29. León F, Inga-Chero J, Mendoza-Farro N, Montoya A, Dioses K, Cavalcanti S, Moyano L. Características y errores más frecuentes en el diagnóstico y tratamiento del dengue en un hospital del norte peruano, 2022. An Fac med. 2023; 84(2):210-212. DOI: <https://doi.org/10.15381/anales.v84i2.25494>.
30. Consuegra Otero Araiz, Martínez Torres Eric, Castro Peraza Marta. Comportamiento clínico y de laboratorio del choque por dengue en pacientes pediátricos. Rev Cubana Med Trop. 2021 Abr ; 73( 1 ): e489. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0375-07602021000100003&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0375-07602021000100003&lng=es). Epub 01-Abr-2021

31. García-Luque A, Silva-Cuevas MA, Granda-Lobato P, Correa-Pérez A. Evaluación positiva de medicamentos: julio, septiembre y octubre de 2022. *Sanid. Mil.* 2022 Dic ; 78( 4 ): 261-267. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1887-85712022000400010&lng=es](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1887-85712022000400010&lng=es). Epub 26-Jun-2023. <https://dx.doi.org/10.4321/s1887-857120220004000010>..
32. Ministerio de salud pública del Ecuador. Subsecretaría de vigilancia, prevención, y control de la salud dirección nacional de la vigilancia epidemiológica enfermedades transmitidas. *Rev MSP.* 2023 disponible en:
- 33 Coronado PET, Aguilar-Gamboa FR, Guevara-Vásquez G. Características epidemiológicas y serológicas de los pacientes con dengue probable, en un hospital de Lambayeque, Perú: Epidemiological and serological characteristics of patients with probable dengue, in a Lambayeque hospital, Peru. *Rev Exp En Med Hosp Reg Lambayeque.* 15 de abril de 2019;5(1):13-7.
- 34 Chong ZL, Sekaran SD, Soe HJ, Peramalah D, Rampal S, Ng CW. Diagnostic accuracy and utility of three dengue diagnostic tests for the diagnosis of acute dengue infection in Malaysia. *BMC Infect Dis.* 12 de marzo de 2020;20(210). Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12879-020-4911-5>
- 35 Somlor S, Brossault L, Grandadam M. Evaluación de prototipos de ensayos de diagnóstico VIDAS® Detección Antígeno NS1 del virus del dengue e IgM anti-virus del dengue y Anticuerpos IgG. *Diagnostico.* 2021;11(1228) :2-14 disponible en: <https://doi.org/10.3390/diagnostics11071228>
- 36 Souza Fávero K et al. Diagnosticos del dengue. UNIVERSIDAD NUESTRA SEÑORA DE LA PAZ. 2019. Disponible en: [https://www.unslp.edu.bo/images/medicina/Articulo\(2019\).%20Diagnosticos%20del%20dengue.pdf](https://www.unslp.edu.bo/images/medicina/Articulo(2019).%20Diagnosticos%20del%20dengue.pdf)
- 37 Wills BA, Nguyen MD, Ha TL, Dong TH, Tran TN, Le TT, Tran VD, Nguyen TH, Nguyen VC, Stepniewska K, White NJ, Farrar JJ. Comparison of three fluid solutions for resuscitation in dengue shock syndrome. *N Engl J Med.* 2019 Sep 1;353(9):877-89. doi: 10.1056/NEJMoa044057. PMID: 16135832
- 38 Ngo NT, Cao XT, Kneen R, Wills B, Nguyen VM, Nguyen TQ, Chu VT, Nguyen TT, Simpson JA, Solomon T, White NJ, Farrar J. Acute management of dengue shock syndrome: a randomized double-blind comparison of 4 intravenous fluid regimens in the first hour. *Clin Infect Dis.* 2019 Jan 15;32(2):204-13. doi: 10.1086/318479. Epub 2001 Jan 15. PMID: 11170909.
- 39 Chakraborty S, Alam S, Sayem M, et al. Investigación de la eficacia y seguridad de eltrombopag para corregir la trombocitopenia en pacientes con dengue de moderado a grave: ensayo clínico controlado aleatorio de fase II. *E Medicina Clínica.* 2020;29:100624. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100624> .

40 Tunjungputri RN, Riswari SF, Pramudo SG, Kuntjoro L, Alisjahbana B, Nugraha HG, van der Ven A, Gasem MH, de Mast Q. Effect of oseltamivir phosphate versus placebo on platelet recovery and plasma leakage in adults with dengue and thrombocytopenia; a phase 2, multicenter, double-blind, randomized trial. *PLoS Negl Trop Dis*. 2022 Jan 7;16(1):e0010051. doi: 10.1371/journal.pntd.0010051. PMID: 34995275; PMCID: PMC8789129.

41 Palanichamy Kala M, St John AL, Rathore APS. Dengue: Update on Clinically Relevant Therapeutic Strategies and Vaccines. *Curr Treat Options Infect Dis*. 2023;15(2):27-52. doi: 10.1007/s40506-023-00263-w. Epub 2023 Apr 18. PMID: 37124673; PMCID: PMC10111087.

42 Xu TL, Han Y, Liu W, Pang XY, Zheng B, Zhang Y, Zhou XN. Antivirus effectiveness of ivermectin on dengue virus type 2 in *Aedes albopictus*. *PLoS Negl Trop Dis*. 2019 Nov 19;12(11):e0006934. doi: 10.1371/journal.pntd.0006934. PMID: 30452439; PMCID: PMC6277121.

43 Suputtamongkol Y, Avirutnan P, Mairiang D, Angkasekwinai N, Niwattayakul K, Yamasmith E, Saleh-Arong FA, Songjaeng A, Prommool T, Tangthawornchaikul N, Puttikhunt C, Hunnangkul S, Komoltri C, Thammapalo S, Malasit P. Ivermectin Accelerates Circulating Nonstructural Protein 1 (NS1) Clearance in Adult Dengue Patients: A Combined Phase 2/3 Randomized Double-blinded Placebo Controlled Trial. *Clin Infect Dis*. 2021 May 18;72(10):e586-e593. doi: 10.1093/cid/ciaa1332. PMID: 33462580.

44 Budigi Y, Ong EZ, Robinson LN, et al. Neutralización de la infección por dengue mejorada con anticuerpos mediante VIS513, un anticuerpo monoclonal reactivo panserotipo dirigido al dominio III de la proteína E del dengue. *Plos Negl Trop Dis*. 2019;12(2):e0006209. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0006209>.

45 Htun HL, Yeo TW, Tam CC, Pang J, Leo YS, Lye DC. Metformin Use and Severe Dengue in Diabetic Adults. *Sci Rep*. 2019 Feb 20;8(1):3344. doi: 10.1038/s41598-018-21612-6. PMID: 29463812; PMCID: PMC5820327.

46 Sridhar S, Luedtke A, Langevin E, Zhu M, Bonaparte M, Machabert T, Savarino S, Zambrano B, Moureau A, Khromava A, Moodie Z, Westling T, Mascareñas C, Frago C, Cortés M, Chansinghakul D, Noriega F, Bouckennooghe A, Chen J, Ng SP, Gilbert PB, Gurunathan S, DiazGranados CA. Effect of Dengue Serostatus on Dengue Vaccine Safety and Efficacy. *N Engl J Med*. 2020 Jul 26;379(4):327-340. doi: 10.1056/NEJMoa1800820.

47 Instituto nacional de salud. Eficacia y seguridad de la vacuna contra el dengue TAK-003 (Qdenga®). UNAGESP. 2023. Disponible en: [https://cdn.www.gob.pe/uploads/document/file/4614229/NT\\_003\\_vacuna\\_dengue.pdf](https://cdn.www.gob.pe/uploads/document/file/4614229/NT_003_vacuna_dengue.pdf)

48 Hadinegoro SR, Arredondo-García JL, Capeding MR, Deseda C, Chotpitayasunondh T, Dietze R, Muhammad Ismail HI, Reynales H, Limkittikul K, Rivera-Medina DM, Tran HN, Bouckennooghe A, Chansinghakul D, Cortés M, Fanouillere K, Forrat R, Frago C, Gailhardou S, Jackson N, Noriega F, Plennevaux E, Wartel TA, Zambrano B, Saville M; CYD-TDV Dengue Vaccine Working Group. Efficacy and Long-Term Safety of a Dengue Vaccine in

Regions of Endemic Disease. N Engl J Med. 2020 Sep 24;373(13):1195-206. doi: 10.1056/NEJMoa1506223.

49 Comité Asesor sobre prácticas de inmunización. Análisis GRADE: Vacuna contra el dengue Dengvaxia®.CDC. 2023 disponible en: <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/recs/grade/CYD-TDV-dengue-vaccine.html>

50 Patel S, Rauscher M, Kudela M, Hang Pang. Experiencia de seguridad clínica de TAK-003 para el dengue: una nueva vacuna candidata tetravalente viva atenuada. Clinical Infectious Diseases. 2023; 76(3):e1350–e9. DOI en: 10.1093/cid/ciac418

51 Rivera L, Biswal S et al. Eficacia y seguridad a tres años de la vacuna candidata contra el dengue de Takeda (TAK-003). Enfermedades infecciosas clínicas .2022; 75(1): 107–117. DOI: <https://doi.org/10.1093/cid/ciab864>

52 Kallas EG, Precioso AR, Palacios R, Thomé B, Braga PE, Vanni T, Campos LMA, Ferrari L, Mondini G, da Graça Salomão M, da Silva A, Espinola HM, do Prado Santos J, Santos CLS, Timenetsky MDCST, Miraglia JL, Gallina NMF, Weiskopf D, Sette A, Goulart R, Salles RT, Maestri A, Sallum AME, Farhat SCL, Sakita NK, Ferreira JCOA, Silveira CGT, Costa PR, Raw I, Whitehead SS, Durbin AP, Kalil J. Safety and immunogenicity of the tetravalent, live-attenuated dengue vaccine Butantan-DV in adults in Brazil: a two-step, double-blind, randomised placebo-controlled phase 2 trial. Lancet Infect Dis. 2020 Jul;20(7):839-850. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30023-2. Epub 2020 Mar 24. PMID: 32220283.

## VII. GLOSARIO

OMS Organización mundial de la Salud

OPS Organización panamericana de la Salud

MSP Ministerio de Salud Pública del Ecuador

IC índice de confianza

DVC: dengue virológicamente confirmado

DENV dengue

DENV-1 serotipo del dengue 1

DENV-2 serotipo del dengue 2

DENV-3 serotipo del dengue 3

DENV-4 serotipo del dengue 4

IgM inmunoglobulina M

IgG inmunoglobulina G

## VIII. ANEXOS

### Anexo 1 Protocolo de la investigación

#### Datos generales del proyecto de titulación.

<b>TÍTULO:</b>
Factores de riesgo, diagnóstico y tratamiento asociados a la infección por Dengue. Revisión sistemática
<b>UNIDAD ACADÉMICA:</b>
Salud y Bienestar
<b>CARRERA:</b>
Medicina
<b>RESPONSABLE(S) DEL PROYECTO:</b>
<b>Autor:</b> Jessica Ximena Humala Rojas <b>Tutor:</b> Jacinto Eugenio Pérez Ramírez
Línea de Investigación: Línea 12: Salud y Bienestar por ciclos de vida Sublínea: Comportamiento en salud individual, familiar y comunitaria.
<b>TIEMPO DE EJECUCIÓN DEL PROYECTO</b>
Duración del proyecto en meses: 12 meses
<b>FINANCIAMIENTO DEL PROYECTO</b>
Autofinanciamiento

## RESUMEN

Resumen: El virus del Dengue en las últimas décadas ha crecido exponencialmente aumentando su morbilidad a nivel mundial, su modo de transmisión comúnmente es por la

picadura del mosquito *Aedes aegypti* como vector primario y *Aedes albopictus* como vector secundario los cuales se desarrollan en climas tropicales y subtropicales; la interacción de los factores ambientales, socioeconómicos, del huésped, vector, y del propio virus contribuyen al desarrollo de complicaciones, se han establecido distintas directrices y algoritmos para un correcto diagnóstico debido a que su correcta clasificación depende el tratamiento adecuado, el progreso hacia el desarrollo de terapias efectivas ha sido lento, los nuevos avances siguen en camino para frenar la viremia del virus . **Objetivo:** Determinar los factores de riesgo, diagnóstico y tratamiento asociados a la infección por Dengue mediante una revisión sistemática. **Método:** El diseño de investigación corresponde a una revisión sistemática, siendo de tipo descriptivo-analítico en base al material bibliográfico bajo la norma PRISMA. Para la obtención de información se utilizó las siguientes bases de datos: Scielo, Scopus, Redalyc, Google académico, Proquest y UptoDate. Toda la información corresponde a un periodo establecido del año 2019 al 2023 en inglés y español **Resultados esperados:** mediante la revisión sistemática se espera reconocer los factores de riesgo que aumentan la morbilidad de la enfermedad y las mejores pautas para un diagnóstico y tratamiento para la enfermedad del dengue.

*Palabras clave:* infección por dengue, dengue, evolución clínica, tratamiento, factores de riesgo.

## INTRODUCCIÓN

El dengue es una patología viral que enmarca una emergencia de salud pública a nivel internacional, por la rápida propagación, gran carga socioeconómica y con una tasa de crecimiento más alto que cualquier otra enfermedad transmisible por vectores, cuya forma de contagio es por la picadura del mosquito *Aedes albopictus* y principalmente por el *Aedes aegypti* que habitan en regiones subtropicales y tropicales. (1) Su sintomatología puede pasar desapercibida teniendo un problema en la notificación de casos reales, la confusión con otras arbovirosis y su mal clasificación, por otro lado, un grupo de los infectados puede manifestar síntomas de gravedad que si no se reconoce a tiempo puede causar complicaciones severas puesto que sus formas hemorrágicas del dengue son cada vez de mayor relevancia, especialmente debido al aumento progresivo en el número de defunciones. (1)

La dificultad de determinar si un grupo puede desarrollar complicaciones en la enfermedad vectorial del dengue depende de ciertos factores biológicos como la respuesta inmune del paciente, comorbilidades, virulencia de la cepa; factores ambientales: cambio

climático, corriente del niño, ubicación demográfica, densidad poblacional y factores económicos: condiciones y calidad de vida del huésped.(2) Lo que genera preocupación pues el diagnóstico y tratamiento adecuado contribuye a que no progrese la enfermedad, en los últimos años se ha podido comprender de mejor manera la genómica del dengue lo que permite avances novedosos, los métodos de laboratorio mediante la identificación de proteínas o estructuras del genoma del dengue han proporcionado herramientas en el diagnóstico, estudios de control vectorial, producción de vacunas y fármacos que aplicadas correctamente benefician a toda una población. (1)

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

El dengue se manifiesta como una infección endémica reemergente en 130 países. Se estima un total de trecientos noventa millones de casos nuevos en el mundo de los cuales noventa y seis millones de casos resultan ser sintomáticos y anualmente se reportan veinte y cinco mil muertes. El continente con mayor tasa de mortalidad es encabezado por Asia en un 75% seguido por América Latina y África. (3)

El continente Americano viene distinguiendo un engrandecimiento dramático del número de casos en la última década, un ejemplo de esto son los casos que presentan síntomas que han sido reportados a nivel mundial, el 14% de estos pertenece al continente Americano. Según el estudio Global Burden of Disease informó que el dengue está incrementando a un ritmo más alto que cualquier otra enfermedad transmisible, con un aumento del 400 % en solo 13 años teniendo su pico más alto en el 2019. (2)

En México, el hospital general junto con la Universidad Autónoma de México demostró un aumento de casos y además se enfocó en la edad de presentación más común del dengue, desde la década de 1990 al 2011 mediante un estudio retrospectivo se apreció que afecta más a las personas de edad productiva de 25 a 44 años de edad lo que representa una problemática para la economía del país. (4)

En el año 2017, Perú reportó un aumento de 3.03 veces más ha comparación del año anterior sus cifras fueron 76 093 casos reportados de dengue con noventa y tres muertes, afectando en mayor medida al sexo femenino preocupando su cifra al ser la más alta en los últimos cinco años. (5)

Durante el año 2022 en el Ecuador se notificaron 16 017 casos confirmados de dengue, lo cual representa una disminución a comparación del año 2021 que reportó 20.430. Del año dos mil veinte y dos 14 133 (88.23%) fueron dengue sin signos de alarma, 17 75 reportes (11.08%) dengue con signos de alarma y 109 reportes (0.68%) de dengue grave, con serotipos circulantes DENV-1 y DENV-2. Siendo las provincias más afectadas Guayas, Manabí y Morona Santiago. (6)

Se espera que el segundo trimestre del 2023 el Ecuador sufra las consecuencias del corriente del niño, debido al posible desarrollo del evento climático, la Secretaría de gestión de riesgos del Ecuador hizo público el estado de alerta amarilla en 17 provincias, 143 cantones y 489 parroquias, por ello, representantes de la OMS junto al gobierno del Ecuador implementaran acciones para reducir el impacto a la población en riesgo, cuyas repercusiones sería: El grave aumento de las enfermedades transmisibles por vectores en especial del Dengue y de enfermedades zoonóticas; incluso este fenómeno representa daños materiales y la interrupción de servicios por las fuertes lluvias, deslizamientos e inundaciones. Entendiendo la problemática vemos que en nuestro país el Dengue es la primera enfermedad vectorial que afecta a la población cuyo reconocimiento se ve afectado por la variabilidad de síntomas además de la circulación conjunta de arbovirus emergentes como el Zika y la Chikungunya o por las infecciones simultáneas de estos arbovirus provocando así el aumento de casos graves, mortalidad y valor monetario de hospitalización por lo que representa un grave problema para la salud pública además se estima 3900 millones de personas están propensas a contraer dengue. (7)

Por lo antes relatado, surge el planteamiento de la pregunta de la investigación: ¿Cuáles son los factores de riesgo y las nuevas actualizaciones en el diagnóstico y tratamiento del Dengue?

## **JUSTIFICACIÓN**

El dengue se ha establecido un reto para el mundo ya que su control e incluso eliminación se ha vuelto una lucha constante. La OPS ha establecido cuatro principios para intervenir en la propagación del dengue: la participación activa de la comunidad, organización intersectorial, voluntad política de los gobiernos y el reforzamiento de las leyes sanitarias nacionales sin embargo en nuestra realidad vemos mala distribución de fondos, bajas medidas sanitarias, falta de educación a la comunidad, desigualdad socioeconómica, falta de disponibilidad a los servicios de salud pública entre otros. (1) (2)

El dengue en nuestro país es endémico y la situación se agrava por presentar factores ambientales y factores condicionantes como el crecimiento urbano no planificado, falta de servicios básicos especialmente el agua potable lo que obliga el almacenamiento en recipientes, cinturones de pobreza, incluso se ha demostrado que los factores del huésped como hábitos, comorbilidades y junto a la viremia del virus aumentan la letalidad de dicha enfermedad. (7)  
(8)

La situación epidemiológica actual es de preocupación debido a que las regiones no se encuentran preparadas para evitar nuevas epidemias de dengue he incluso existen fallos en la medicina preventiva y control vectorial de dicha enfermedad es por eso que es importante para todo médico conocer la enfermedad y sus acciones epidemiológicas con la meta de establecer de manera más específica los diagnósticos, tratamientos y reconocer los factores de riesgo que desarrollan la mortalidad. Lastimosamente en el Ecuador no se encuentran estudios actualizados sobre las nuevas tendencias en la prevención, diagnóstico y tratamiento del dengue lo cual resulta importante implementar ya que la reducción de casos no solo mejoraría la economía, bienestar de los pacientes, sino que reduciría la mortalidad de la enfermedad. (8)

## **OBJETIVOS**

### Objetivo general

Determinar los factores de riesgo, diagnóstico y tratamiento asociados a la infección por Dengue mediante una revisión sistemática.

### Objetivo específico

- Identificar los factores de riesgo en la aparición de brotes y mortalidad del Dengue.
- Establecer las pautas para un correcto diagnóstico.
- Implementar de manera adecuada el plan de tratamiento en los individuos afectados por el virus del dengue.

## **METODOLOGÍA**

### **Diseño**

El diseño de investigación corresponde a una revisión sistemática, siendo de tipo descriptivo-analítico en base al material bibliográfico bajo la norma PRISMA. Se realizó dicho estudio en documentos de sociedades científicas dedicadas a la salud pública y bienestar de la población.

### **Estrategia de búsqueda**

Para la obtención de información se utilizó las siguientes bases de datos: Scielo, Scopus, Redalyc, Google académico, Proquest y UptoDate. Toda la información corresponde a un periodo establecido del año 2019 al 2023 en inglés y español, para mejor comprensión de los artículos en inglés se usó Google traductor, las palabras claves utilizadas fueron Infección por Dengue, Dengue, Evolución Clínica, Tratamiento, factores de Riesgo.

### **Criterios de selección**

#### **Criterios de inclusión**

- Bibliografía publicada desde el año 2019 hasta el año 2023.
- Se añaden artículos en el idioma inglés y español.
- La bibliografía debe constar con textos completos, basados en estudios poblacionales de casos y controles, ensayos clínicos, estudio de campo, estudios correlacionales, descriptivos, transversales pertenecientes a la base de datos como Scielo, Scopus, Redalyc, Pudmed, Google académico y UptoDate.

#### **Criterios de exclusión**

La información que no fue admitida corresponde a documentos fuera del periodo establecido es decir que excedan los 5 años de antigüedad y otros tipos de documentos tales como tesis, cartas al lector, monografías o publicaciones que no estén dentro de la base de datos descrita.

### **ORGANIZACIÓN DE LA INFORMACIÓN**

Se procederá a recopilar toda la información utilizada en el tema de investigación, por consiguiente, se seleccionará el material más relevante de acuerdo al problema de investigación con el fin que cumplan con los objetivos planteados, luego del respectivo análisis se organizará todas las piezas de información según el orden de importancia.

Se utilizará el programa de Zotero para el almacenamiento y organización de los documentos y como gestor bibliográfico, además para mayor comprensión se utilizará tabla de datos como herramienta de organización en los cuales constará con los siguientes ítems autores, año de publicación, resumen, idea central y resultados, estas herramientas permitirán una presentación clara y concisa de la información.

TABLA 1 : Organización de la información recopilada

#	Base de datos	Título	Año de publicación	Revista	Idioma	Tipo de documento	Autores	Objetivos
1	Scopus	Household-level risk factors for Aedes aegypti pupal density in Guayaquil, Ecuador	2021	Parasites Vectors	Ingles	Artículo científico	Thien-An Ha1, Tomás M. León1, Karina Lalangui	Entender qué características de los hogares y factores de riesgo conducen a mayores densidades de Ae. Aegypti y el consiguiente riesgo de enfermedad puede ayudar a informar y optimizar los programas de control de vectores.
2	Scopus	Contribution of NS1 and igm based-rapid tests to dengue diagnosis in Colombia before zika emergence	2019	Infection	Español	Artículo científico	Clemen G1, Angel J2, Montes C2, Tovar JR2, Osorio L	Se considera que el diagnóstico del dengue es fundamentalmente clínico; sin embargo, las pruebas rápidas basadas en la detección de igm o NS1/igm están siendo utilizadas en los servicios de salud. Este estudio determinó la contribución de las pruebas rápidas al diagnóstico de dengue en un área endémica antes de la introducción del virus zika
3	Scopus	Rendimiento diagnóstico de la prueba rápida para la detección del antígeno NS1 y anticuerpos Igm e IgG contra el virus del dengue	2022	Rev Perú Med Exp Salud Publica	Español	Artículo científico	Begoña Valdivia-Conroy, Jefferson M Vasquez-Calderón, Wilmer Silva-Caso	Determinar el rendimiento diagnóstico de la prueba rápida SD dengue DUO (Inyecta) para la detección de NS1, igm e igg en comparación con la prueba de ELISA
4	Scopus	Dengue	2019	Lanceta	Ingles	Artículo científico	Annelies Wilder-Smith, Eng-Eong Ooi, Olaf Horstick, Bridget Wills	Revisamos las actualizaciones recientes y los conocimientos sobre las medidas de prevención y control del dengue, su patogenia relevante para las vacunas y la terapéutica, sus manifestaciones clínicas y el manejo del paciente
5	Scopus	Efecto del estado serológico del dengue sobre la seguridad y eficacia de la vacuna contra el dengue	2020	N Engl J Med	Ingles	Artículo científico	Saranya Sridhar, MB, BS, D. Phil., Alexander Luedtke, Ph.D., Edith Langevin, M.Sc.,	El objetivo principal del estudio fue evaluar el riesgo de hospitalización por VCD en receptores de vacunas seronegativos que tenían 9 años de edad o más en el momento de la inscripción (el criterio de valoración principal). Los objetivos secundarios preespecificados incluyeron una evaluación de este riesgo en participantes seronegativos en grupos de edad preespecificados (2 a 8 años y 2 a 16 años).
6	Scopus	Eficacia y seguridad a largo plazo de una vacuna contra el dengue en regiones de enfermedad endémica	2020	N Engl J Med	Ingles	Artículo científico	Sri Rezeki Hadinegoro, MD, Ph.D., José Luis Arredondo-García	El objetivo de los análisis de seguimiento fue describir la seguridad a largo plazo de la vacuna candidata contra el dengue, según lo recomendado por la Organización Mundial de la Salud (OMS), para verificar que la respuesta inmune a la vacunación no confiera una predisposición a padecer enfermedades graves y que el riesgo de enfermedad grave no aumenta con el tiempo debido a la disminución de los títulos de anticuerpos inducidos por la vacuna en personas en las que la inmunidad no ha sido reforzada de forma natural.
7	Scopus	Experiencia de seguridad clínica de TAK-003 para el dengue: una nueva	2023	Clinical Infectious Diseases	Ingles	Artículo científico	Patel S, Rauscher M, Kudela M, Hang Pang	Analizar los datos de personas sanas de 4 a 60 años de dos ensayos clínicos de fase 2 y tres de fase 3, doble ciego y controlados con placebo de TAK-003

		vacuna candidata tetravalente viva atenuada.						
8	Scopus	Eficacia y seguridad a tres años de la vacuna candidata contra el dengue de Takeda (TAK-003)	2022	Clinical Infectious Diseases	Ingles	Artículo científico	Rivera L, Biswal S et al	Proporcionar una actualización con datos acumulados y de tercer año con Tak003
9	Scopus	Safety and immunogenicity of the tetravalent, live-attenuated dengue vaccine Butantan-DV in adults in Brazil: a two-step, double-blind, randomised placebo-controlled phase 2 trial.	2020	Lancet Infect Dis.	Ingles	Artículo científico	Kallas EG, Precioso AR, Palacios R, Thomé B	Nuestro objetivo era evaluar la seguridad y la inmunogenicidad de Butantan-DV.
10	Scielo	Características clínicas y epidemiológicas de pacientes confirmados de dengue. Cumanayagua, Cuba. 2019	2019	Rev. Medisur	Español	Artículo científico	Duany-Badell L, Águila-Rodríguez N, Bravo-Polanco E...	Describir aspectos clínicos y epidemiológicos de los pacientes confirmados de dengue en el municipio de Cumanayagua, provincia Cienfuegos, durante el año 2019
11	Scielo	Evaluación positiva de medicamentos: julio, septiembre y octubre de 2022	2022	Sanid. Mil	Español	Artículo científico	García-Luque A. , Silva-Cuevas MA. , Granda-Lobato P., Correa-Pérez A	Se reseñan los medicamentos evaluados y con dictamen positivo por comisión de expertos de la Agencia Europea del Medicamento, hechos públicos en julio, septiembre y octubre de 2022 y considerados de mayor interés para el profesional sanitario. Se trata de opiniones técnicas positivas que son previas a la autorización y puesta en el mercado del medicamento.
12	Scielo	Factores socioambientales que facilitan la propagación del dengue	2021	Revista Cubana de Higiene y Epidemiología.	Español	Artículo científico	Yissel Peña León Maritza Herrera López Esperanza García Orta	Identificar los factores socios ambientales que facilitan la propagación del dengue.
13	Scielo	Factores clínicos y demográficos asociados con la mortalidad por dengue en Colombia: estudio de casos y controles	2020	Salud Publica Mex	Español	Artículo científico	Juan Pimentel, MD, msc, Germán Zuluaga, MD, phd, Elizabeth Borrero, MD, msc,	Identificar factores demográficos y clínicos asociados con la mortalidad por dengue grave en cinco departamentos de Colombia.
14	Scielo	Características y errores más frecuentes en el diagnóstico y tratamiento del dengue en un hospital del norte peruano, 2022	2023	An Fac med	Español	Artículo científico	León F, Inga-Chero J, Mendoza-Farro N, Montoya A, Dioses K, Cavalcanti S, Moyano	Sirva esta carta para poder establecer un sistema de mejora continua con estructuración teórica y práctica de las capacitaciones y con medidas del impacto de estas.
15	Scielo	Comportamiento clínico y de laboratorio del choque por dengue en pacientes pediátricos	2021	Revista Cubana de Medicina Tropical	Español	Artículo científico	Araíz Consuegra Otero Eric Martínez Torres	Caracterizar el comportamiento clínico y de laboratorio del choque por dengue en niños a partir de un año de edad.

							Marta Castro Peraza	
16	Scielo	Perfil clínico, epidemiológico y geográfico de casos de dengue durante el fenómeno El Niño Costero 2017, Lambayeque-Perú	2019	Rev haban cienc méd	Español	Artículo científico	Perales Carrasco JCT, Popuche Cabrera PL, Cabrejos Sampen G, Díaz-Vélez C.	Describir el perfil clínico, epidemiológico y geográfico del dengue en la Red de salud Lambayeque 2017, durante El Niño Costero.
17	Pubmed	Una comparación de la vigilancia pasiva y la vigilancia activa basada en conglomerados para el dengue en la costa sur de Ecuador	2020	BMC public Health	Ingles	Artículo científico	Melissa Vitale Christina D lupone	El objetivo de este estudio fue comparar los hallazgos del Ministerio de salud pública con un estudio de investigación prospectivo de arbovirus en machala, Ecuador en 2014 y 2015
18	Pubmed	Aumento de la transmisión del virus del dengue en regiones ecológicamente diversas del Ecuador y factores de riesgo asociados	2023	Medrxiv.	Ingles	Artículo científico	Katzelnick LC, Quentin E, Colston S, Ha TA, Andrade P, Eisenberg JNS, Ponce P, Coloma J, Cevallos V.	Analizar datos de prevalencia del dengue estratificados por edad a nivel provincial de 2000 a 2019 utilizando modelos catalíticos para estimar la fuerza de la infección del DENV durante ocho décadas y en todas las provincias de Ecuador.
19	Pubmed	Patrones estacionales del dengue en zonas rurales	2019	PLOS neglected tropical diseases	Ingles	Artículo científico	Sippy Rachel Herrera Diego Gaus David	Determinar los patrones estacionales de dengue a corto y largo plazo, así como el efecto del día de la semana y días festivos
20	Pubmed	Características epidemiológicas y serológicas de los pacientes con dengue probable, en un hospital de Lambayeque, Perú	2019	Rev Exp En Med Hosp Reg	Español	Artículo científico	Coronado PET, Aguilar-Gamboa FR, Guevara-Vásquez G	Determinar las características epidemiológicas y serológicas de los pacientes con dengue probable, en un hospital de Lambayeque, Perú.
21	Pubmed	Precisión diagnóstica y utilidad de tres pruebas de diagnóstico del dengue para el diagnóstico de la infección aguda por dengue en Malasia	2020	Enfermedades infecciosas de BMC	Ingles	Artículo científico	Chong et al	Evaluar la precisión y utilidad de virotrack Dengue Acute, un nuevo RDT dengue NS1 basado en biosensores, SD Bioline Dengue Duo NS1/igm/igg combinado, un RDT disponible comercialmente, y el ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA) SD Dengue NS1 Ag. Para el diagnóstico de la infección aguda por dengue.
22	Pubmed	Evaluación de prototipos de ensayos de diagnóstico VIDAS® Detección Antígeno NS1 del virus del dengue e igm anti-virus del dengue y Anticuerpos igg	2021	Diagnostico	Ingles	Artículo científico	Somphavanh et al.	Evaluar el rendimiento de tres ensayos prototipo desarrollados para la plataforma automatizada VIDAS® para detectar el antígeno NS1 del dengue y los anticuerpos igm e igg anti-dengue.
23	Pubmed	Manejo agudo del síndrome de shock por dengue: una comparación aleatoria doble ciego de 4 regímenes de líquidos intravenosos en la primera hora	2019	Clin Infect Dis	Ingles	Artículo científico	Ngo NT, Cao XT, Kneen R, Wills B, Nguyen VM, Nguyen TQ, Chu VT, Nguyen TT,	Realizar una comparación aleatoria y ciega de 4 líquidos (dextrano, gelatina, lactato de Ringer y solución salina "normal") para la reanimación inicial de 230 niños vietnamitas con DSS.

							Simpson JA, Solomon T, White NJ, Farrar J	
24	Pubmed	Comparación de tres soluciones líquidas para la reanimación en el síndrome de shock por dengue	2019	N Engl J Med.	Ingles	Artículo científico	Wills BA, Nguyen MD, Ha TL, Dong TH, Tran TN, Le TT, Tran VD, Nguyen TH, Nguyen VC, Stepniewska K, White NJ, Farrar JJ.	Realizar una comparación aleatoria, doble ciego, de tres líquidos para la reanimación inicial de niños vietnamitas con síndrome de shock por dengue.
25	Pubmed	Effect of oseltamivir phosphate versus placebo on platelet recovery and plasma leakage in adults with dengue and thrombocytopenia; a phase 2, multicenter, double-blind, randomized trial.	2020	Plos Negl Trop Dis.	Ingles	Artículo científico	Tunjungputri RN, Riswari SF, Pramudo SG, Kuntjoro L, Alisjahbana B, Nugraha HG, van der Ven A, Gasem MH, de Mast Q	Nuestro objetivo fue evaluar los efectos del inhibidor de la neuraminidasa oseltamivir sobre la recuperación de plaquetas y la fuga de plasma en el dengue.
26	Pubmed	Dengue: Update on Clinically Relevant Therapeutic Strategies and Vaccines.	2023	Infect Dis.	Ingles	Artículo científico	Palanichamy Kala M, St John AL, Rathore APS	Esta revisión destaca los matices del tratamiento estándar actual del dengue. También analizamos opciones de tratamiento emergentes, fármacos terapéuticos y vacunas que actualmente se están buscando en diversas etapas de desarrollo preclínico y clínico.
27	Pubmed	La ivermectina acelera la eliminación de la proteína no estructural 1 (NS1) circulante en pacientes adultos con dengue: un ensayo combinado de fase 2/3, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo	2021	Clin Infect Dis	Ingles	Artículo científico	Suputtamongkol Y, Avirutnan P, Mairiang D, Angkasekwinai N, Niwattayakul K, Yamasmith E	Evidenciar el uso de ivermectina en ensayo en fase 2 y e con 203 pacientes.
28	Pubmed	Antivirus effectiveness of ivermectin on dengue virus type 2 in <i>Aedes albopictus</i> .	2019	Plos Negl Trop Dis.	Ingles	Artículo científico	Xu TL, Han Y, Liu W, Pang XY, Zheng B, Zhang Y, Zhou XN	Confirmar la eficacia antivirus de la ivermectina sobre el virus del dengue tipo 2 (DENV-2) en <i>Aedes albopictus</i> (Skuse, 1894), y luego explorar su uso potencial en la lucha contra las epidemias de dengue.
29	Pubmed	Metformin Use and Severe Dengue in Diabetic Adults	2019	Sci Rep.	Ingles	Artículo científico	Htun HL, Yeo TW, Tam CC, Pang J, Leo YS, Lye DC	Realizar un estudio de cohorte retrospectivo entre pacientes adultos con DM y infección aguda por dengue para evaluar la asociación entre el uso de metformina y el riesgo de dengue grave, utilizando los criterios de clasificación del dengue de la OMS de 1997 y de la OMS de 2009.

30	Uptodate	Infección por el virus del dengue: manifestaciones clínicas y diagnóstico	2023	Wolters Kluwer	Inglés	Artículo científico	Dr. Stephen J. Thomas, Dr. Alan L. Rothman, Anon Srikiatkhachorn,	Aquí se revisarán los temas relacionados con las manifestaciones clínicas y el diagnóstico de la infección por DENV.
31	Uptodate	Infección por el virus del dengue: epidemiología	2023	Wolters Kluwer	Inglés	Artículo científico	Stephen J. Thomas, MD, Alan L Rothman, MD	Aquí se revisarán las características cardinales del ciclo de transmisión del DENV, las características de los mosquitos vectores y los factores que contribuyen a la transmisión del DENV en las principales regiones afectadas.
32	Uptodate	Infección por el virus del dengue: patogenia	2023	Wolters Kluwer	Inglés	Artículo científico	Stephen J. Thomas, MD, Alan L Rothman, MD	Aquí se revisarán la patogenia y los factores que influyen en la severidad de la enfermedad
33	Uptodate	Infección por el virus del dengue: prevención y tratamiento	2023	Wolters Kluwer	Inglés	Artículo científico	Stephen J. Thomas, MD, Alan L Rothman, MD,	Aquí se revisarán las medidas para prevenir la infección por DENV y el tratamiento de apoyo después de la infección y el desarrollo de la enfermedad.
34	Google académico	Actualización de la fiebre del Dengue	2019	Rev.méd.sinerg.	Español	Artículo científico	Dr. Georsuath Baldi Mata Dra. Stephanie Hernández Redondo Dra. Rebeca Gómez López	El objetivo de este artículo consiste en aportar recomendaciones a los profesionales en el campo de la salud, así como brindar información breve y relevante con respecto a la conducta diagnóstica, terapéutica y abordar la prevención como principio terapéutico con el fin de mejorar la calidad de vida de los pacientes
35	Google académico	Comportamiento clínico-epidemiológico de pacientes con dengue. Estudio comparativo de dos series de casos	2021	Medisur	Español	Artículo científico	García-Gómez C, Sánchez-Sánchez S, Pantoja-Fonseca D	Comparar el comportamiento clínico-epidemiológico entre dos series de casos de pacientes con diagnóstico confirmado de dengue, en períodos de tiempo diferentes
36	Google académico	Factores de riesgo asociados al Dengue, en el Barrio El Bosque, Machala – Ecuador, 2019 Risk factors associated with Dengue, in Barrio El Bosque, Machala - Ecuador, 2019	2019	Polo del Conocimiento	Español	Artículo científico	Jorge Armando García Maldonado, Liliam Coromoto González Méndez, Elida Yesica Reyes Rueda,	El propósito de esta investigación fue determinar los factores de riesgo que influyen en la transmisión del Dengue en el Barrio El Bosque, de la ciudad de Machala – El Oro – Ecuador.
37	Google académico	Nueva clasificación clínica de la infección por virus Dengue: ¿qué tan útiles en áreas endémicas?	2019	Dom. Cien.	Español	Artículo científico	Teresa Isabel Véliz-Castro Nereida Valero-Cedeño	Se propone con este esbozo caracterizar un complejo sindromático de complicaciones en dengue, descripción y documentación de las mismas, con el propósito de optimizar el abordaje clínico del paciente
38	Google académico	Fisiopatología del dengue	2019	Revista Científica Mundo de la	Español	Artículo científico	Brenda Yomaira Burgos Sojos;	Esta investigación se enfoca en la búsqueda y revisión de literatura científico académica que,

				Investigación y el Conocimiento			Gustavo Dario Loaiza Montalvo; María Sofía Solórzano	fundamentalmente, pudo accederse mediante el aprovechamiento de diversas bases de datos. Con los resultados obtenidos, entre otros aspectos, principalmente se logró el análisis de importancia de la prevención de riesgos sobre la propagación de la enfermedad y sus posibles tratamientos, así como su prevención.
39	Google académico	DENGUE: ACTUALIDADES, CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS EPIDEMIOLÓGICA Y PREVENCIÓN.	2023	Revista sanitaria de investigación	Español	Artículo científico	Paulina Nieto Villaseñor Mishell Cecibel Colcha Valdivieso	El objetivo de caracterizar esta enfermedad y demostrar la necesidad de realizar acciones comunitarias para control del dengue y su prevención.
40	Google académico	PREVALENCIA Y FACTORES DE RIESGO EN LA TRANSMISIÓN GLOBAL DEL DENGUE	2023	Revista Científica Arbitrada Multidisciplinaria PENTACIENCIAS	Español	Artículo científico	William Lino Villacreses	Este estudio de revisión sistemática bibliográfica de tipo documental pretende conocer la prevalencia de la trasmisión y los factores de riesgo global del dengue
41	Google académico	Historia del dengue en las Américas, perspectivas y evolución histórica epidemiológica, así como su horizonte a futuro	2022	Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinar	Español	Artículo científico	Juan Sebastián Theran león Luis Andrés Dulcey Sarmiento	Se revisa las expectativas a futuro en nuestra región para poder determinar cuáles son los nuevos horizontes, estrategias a considerar para la prevención de la enfermedad y principalmente el impacto que ello generara a largo plazo.
42	Google académico	Diagnósticos del dengue	2019	Universidad nuestra señora de la paz	Español	Artículo científico	Kaline Aires de Souza Fávero, Mauricio Peña Rodríguez, Katherine Rodríguez Ortiz	El objetivo principal es presentar una actualización de los métodos diagnósticos clínico y laboratorial.
43	Google académico	Investigación de la eficacia y seguridad de eltrombopag para corregir la trombocitopenia en pacientes con dengue de moderado a grave: ensayo clínico controlado aleatorio de fase II.	2020	E Medicina Clínica.	Ingles	Artículo científico	Chakraborty S, Alam S, Sayem M, et al.	Investigar la eficacia y seguridad de eltrombopag para corregir la trombocitopenia mediada por el dengue.
44	Google académico	Neutralización de la infección por dengue mejorada con anticuerpos mediante VIS513, un anticuerpo monoclonal reactivo panserotipo dirigido al dominio III de la proteína E del dengue	2019	Plos Negl Trop	Ingles	Artículo científico	Budigi Y, Ong EZ, Robinson LN, et al	En este estudio, realizamos <i>in vitro</i> , <i>in vivo</i> y <i>ex vivo</i> . Estudios que examinaron la actividad de VIS513, dirigido al dominio III de la proteína E, para reducir la carga viral clínicamente relevante, con o sin infección potenciada por anticuerpos, así como la propensión al escape viral de los cuatro serotipos del dengue, para comprender el potencial como Agente terapéutico para el dengue.
45	Google académico	Eficacia y seguridad de la vacuna contra el dengue TAK-003 (Qdenga®)	2022	Unagesp	Español	Artículo científico	Instituto nacional de salud	El objetivo fue sintetizar la evidencia científica disponible respecto a la eficacia y seguridad de la vacuna contra el dengue TAK-003 (Qdenga®) en población sana $\geq 4$ años de edad.

46	Google académico	Análisis GRADE: Vacuna contra el dengue Dengvaxia®	2023	Centers for Disease and Control Prevention	Inglés	Artículo científico	Comité Asesor sobre prácticas de inmunización ACIP	Comparar la eficacia de vacuna 3 dosis de Dengvaxia administradas a intervalos de 6 meses, a los 0, 6 y 12 meses a comparación de ninguna vacuna contra el dengue
47	Redalyc	Desarrollo de algoritmos clínicos para el diagnóstico del dengue en Colombia	2019	Biomédica	Español	Artículo científico	Diana María Caicedo Andrés Camilo Méndez	Desarrollar algoritmos clínicos para el diagnóstico del dengue en el contexto colombiano
48	Redalyc	Dengue: actualidades y características epidemiológicas en México	2019	REVMEDUAS	Español	Artículo científico	Dr. Edgar Dehesa López Dr. Aldo Fernando Adrián Gutiérrez Alatorre	Entre las manifestaciones clínicas se encuentra fiebre, ataque al estado general, hemorragia y en su forma más grave choque hipovolémico que puede llevar a la muerte. En los últimos años se han realizado cambios tanto en diagnóstico, clasificación y descubrimiento de un nuevo serotipo, la caracterización epidemiológica es fundamental para su adecuado seguimiento, tratamiento y prevención.
49	Redalyc	Actualización acerca del diagnóstico y tratamiento del dengue en Cuba	2023	Revista 16 de abril	Español	Artículo científico	Roberto Michael Blanco-Álvarez	Describir las tendencias actuales para el diagnóstico y tratamiento del dengue en Cuba
50	Redalyc	Caracterización clinicoepidemiológica de pacientes con dengue ingresados en el Instituto de Medicina Tropical Pedro Kourí	2020	Medisan	Español	Artículo científico	Osmany Enrique Tamayo Escobar Tania María García Olivera	Caracterizar a pacientes con dengue según la clasificación revisada de la Organización Mundial de la Salud y determinar la correspondencia entre esta y la clasificación tradicional respecto a la gravedad de los casos
51	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	2022	Rev Panam Salud Publica.	Español	Guía Clínica	Organización Panamericana de la Salud	Sintetizar las recomendaciones incluidas en dicha guía, publicada por la OPS en 2022, con el fin de presentar el adecuado diagnóstico y tratamiento de estas arbovirosis y abordar aspectos sobre la implementación de las recomendaciones.
52	Ministerio de Salud pública del Ecuador	SUBSECRETARIA DE VIGILANCIA, PREVENCIÓN Y CONTROL DE LA SALUD DIRECCIÓN NACIONAL DE VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA ENFERMEDADES TRANSMITIDAS	2023	Rev ministerio de salud publica	Español	Artículo científico	Ministerio de salud publica	Las condiciones poblacionales de los vectores, al estar vinculadas a variables de orden socio-económico, ambiental y ecológico, así como a la provisión de servicios básicos y el acceso a la atención oportuna en salud, condicionan la aparición de repuntes epidémicos por lo que se necesita mantener una vigilancia constante tanto de las enfermedades como de los vectores para que puedan ser controlado

## **ANÁLISIS DE LA INFORMACIÓN**

Luego de haber clasificado y ordenado la literatura pertinente para esta investigación, se procederá a la extracción de la información según los autores, el año de publicación, el país en donde se realizó el estudio, el tipo de estudio, los resultados y las conclusiones. Se realizará un análisis de co-citación de autores, así como un análisis de co-ocurrencia, además, se realizará un análisis exhaustivo de los artículos o fuentes de información que se relacionen en gran medida con los aspectos más relevantes del problema de investigación planteado.

## **DESARROLLO**

### **ANTECEDENTES**

Los primeros registros del Dengue datan desde 265-420 D.C en China pertenecientes a la dinastía Chin conocido como “agua venenosa” y lo asociaban con insectos voladores, después se extendería a Asia, África y América en 1780 donde se reporta las primeras epidemias. Al comienzo se pensó que el dengue se originó en África y que con ayuda del comercio de esclavos llegaría a los otros continentes lo cual contribuyó con el transporte del mosquito *Aedes aegypti*, de origen africano.(9) En 1789 Benjamín Rush quien ejercía la medicina en Estados Unidos nombraría la enfermedad Quebrantahuesos, pero solo para el siglo XX se descubriría que la enfermedad es protagonizada por un virus a través de la picada de un insecto. La Organización Panamericana de la Salud para 1947 lanzó una campaña intensiva para erradicar al mosquito *Aedes Aegypti* del continente, pero para 1970 dicha campaña se interrumpiría. (9) (10)

La primera vez que el dengue hemorrágico produjo una epidemia importante fue en 1981 en el país de Cuba registrando diez mil casos de shock por dengue con ciento cincuenta y ocho muertes en solos tres meses. En Brasil para el año 1986 y 1987 hubo un brote de dengue clásico con 4 millones de personas afectadas, ya para el año dos mil el dengue tomaría el segundo lugar en la enfermedad más común transmitida por vectores. (10)

#### **Antecedentes Nacionales**

En el Ecuador el dengue se hizo notable tras la llegada del serotipo DENV-1 en 1988 reportando los primeros casos de dengue clásico, en Guayaquil se evidenció el genotipo DENV-2 solo dos años después de identificar el primer serotipo es decir en 1990 posteriormente en 1993 se identificó al DENV-4 y desde entonces hasta 1999 los tres serotipos

estuvieron circulando por todo el territorio Ecuatoriano, es así que en el año dos mil se dio la aparición del serotipo DENV-3 y el genotipo asiático del DENV2 los cuales se vieron favorecidos por el fenómeno del Niño presentando los primeros reportes de dengue hemorrágico en la Provincia del Guayas. (8) (11) (12)

Los años dos mil y dos mil quince se reportó un alarmante comportamiento del dengue manifestando un incremento de cien casos por cada cien mil habitantes, con una gran variabilidad en su presentación de síntomas por lo cual el gobierno ha implementado estrategias cuya finalidad fue el control y prevención de propagación del dengue. (12)

El último informe dado por la Dirección nacional de vigilancia epidemiológica del Ecuador ha reportado 6 094 casos de dengue a lo que equivale de la semana 1 a la 16 del año 2023, de los cuales detalla: dengue sin signos de alarma 5 708 casos, dengue con signos de alarma 367 casos y dengue grave 19 casos deportados. Actualmente el 80% de las provincias del país se encuentra establecido el dengue, especialmente aquellas con clima tropical, la reactivación masiva de circulación viral más la circulación de distintas variantes acrecienta el peligro de epidemias. (13)

## **MARCO TEÓRICO**

### **Definición**

La infección ocasionada por el virus del Dengue (DENV) se considera un padecimiento febril transmitida por artrópodos- mosquito *Aedes albopictus* y principalmente por el *Aedes albopictus* durante la ingesta de sangre; siendo la arbovirosis más frecuente en todo el globo terráqueo con predilección en países tercer mundistas con regiones tropicales y subtropicales. Las manifestaciones clínicas pueden ser nulas, leves o incluso llegar hasta síndrome de shock potencialmente mortal. (14) Existen cuatro tipos de DENV del género *Flavivirus*; DENV-1, DENV-2, DENV-3 y DENV-4 aunque se encuentran muy relacionados su serología es distinta, los cuatro serotipos poseen una protección cruzada transitoria que amenora y desvanece después de unos meses post-infección por lo tanto las personas que habitan en un área endémica de dengue tienen el riesgo de contraer cualquiera o todos los tipos del virus del Dengue. (15)

### **Manifestaciones clínicas**

Generalmente la mayoría de los infectados por el DENV permanecen sin demostrar síntomas o son muy tenues, el 25% de las personas sufren una etapa febril autolimitada. La clínica típica manifiesta cefalea, mialgia, erupción cutánea, dolor retroorbitario, náuseas, vómitos o puede estar acompañada por anomalías hematológicas y bioquímicas que pueden ir de leves a moderadas, de este porcentaje los individuos desarrollan complicaciones relevantes de órganos vitales en especial a nivel hepático y neurológico, también se incluye el síndrome de fuga vascular sistémica y anormalidades en los componentes de la coagulación. (14)

### **Fases de la infección**

Existen tres etapas de la infección del DENV: la fase febril, fase crítica y la fase de recuperación hay que tomar en consideración de la fase crítica no se observa en todos los casos. (16)

**Fase febril:** consideramos que dicha etapa empieza cuando se toma una temperatura de  $\geq 38,5$  °C junto con deshidratación, mialgia, cefalea, vómitos, artralgia y en la mitad de los casos se observa una erupción maculo-papular transitoria ubicada en cara, tórax abdomen y extremidades, esto es más común en una infección primaria, esta etapa dura de tres a siete días y generalmente los paciente cursa sin complicaciones evolutivas de la enfermedad. (17)

Los síntomas más frecuentes son la cefalea, dolor ocular y artralgias las cuales se presentan en un 70% de los casos, otras manifestaciones adicionales incluyen dolor abdominal, diarrea, tos, congestión nasal, hígado palpable, linfadenopatía, dolor óseo, inyección conjuntival o faríngea. El médico tiene que estar atento en estos 7 días debido a que se pueden observar manifestaciones hemorrágicas que pueden ir desde el signo del torniquete con resultado positivo o la aparición en el cuerpo de petequia o equimosis y sangrado bucal, dentro de los exámenes de laboratorio podemos encontrar aumento del hematocrito, trombocitopenia y leucopenia, las concentraciones de aspartato transaminasa AST suelen modestamente elevadas, en el momento que el paciente empieza a desarrollar fuga capilar empieza la fase crítica. (16) (17)

**Fase crítica:** las personas infectadas en esta fase generalmente cursan por una segunda infección por dengue que ocurre 18 meses después de haberse recuperado de la primera infección, dicha fase se caracteriza por el síndrome de fuga vascular sistémica, la presencia de hemorragia, y su empeoramiento llegando a lo que es el shock y deterioro de órganos que dura en 24 a 48 horas por lo genera ocurre entre los 3 a 7 días de la semana. (2) (16)

La clínica que puede llegar a presentar son vómitos persistentes, dolor abdominal de mayor intensidad, dolor a la palpación del hígado, presencia de derrame pleural causando dificultad respiratoria, ascitis, hemorragia de las mucosas y letargo cuyos signos demuestran una advertencia de descompensación cardiovascular, recordemos que las manifestaciones hemorrágicas se presentan en esta fase que pueden ser de leves a graves.(16)

Dentro de esta fase aparece el síndrome característico y nos predice mortalidad el cual consiste en que la presión diastólica aumenta, mientras que la presión sistólica se mantiene por consecuencia se presenta un estrechamiento de la presión de pulso lo conocemos como el síndrome de choque por dengue. Sorprendentemente el paciente se suele encontrar aparentemente bien sin embargo sin una reanimación rápida con líquidos el paciente se deteriora llegando a un shock irreversible. (14) (16)

Los hallazgos de laboratorio incluyen un aumento del  $\geq 20$  por ciento desde el valor inicial del hematocrito más una rápida disminución de plaquetas  $\leq 20.000$  células/mm<sup>3</sup> y leucopenia. También se puede encontrar los valores de fibrinógeno disminuidos y un incremento del valor normal de la tromboplastina parcial. La ecografía y la radiografía de tórax y abdomen nos ayuda en la detección de fugas de plasma es decir en la detección de derrame pleural y líquido peritoneal. (17)

**Fase de recuperación:** la fase de convalecencia se mantiene de dos a cuatro días, durante esta etapa los signos vitales se estabilizan, las pérdidas de sangre junto al síndrome de fuga vascular plasmática se solucionan y los líquidos que se encuentran acumulados se reabsorben y los exámenes de laboratorio vuelven a sus valores normales. (17)

La fiebre persistente por más de 10 días puede indicar una sobreinfección bacteriana, apareciendo una complicación muy poco común la linfocitosis hemofagocítica secundaria; es una afección hiperinflamatoria potencialmente mortal y se ha reconocido en casos de dengue grave. (17)

Otras manifestaciones clínicas

- Insuficiencia hepática: causada por una hipoperfusión prolongada en un lugar de efecto viral. (17)
- Manifestaciones neurológicas: encefalopatía, convulsiones, síndrome de Guillain-Barré, mononeuropatías, polineuropatías, mielitis transversa, accidente cerebrovascular y debilidad motora pura aguda. (17)

- Manifestaciones cardiovasculares: insuficiencia miocárdica, arritmias y en menor proporción causa miocarditis fulminante.(17)
- Manifestaciones renales: lesión renal aguda, rabdomiólisis, glomerulonefritis y necrosis tubular aguda. (17)
- A nivel ocular se han observado hemorragias retinianas, edema retiniano, isquemia macular y neuritis óptica. (17)

## Esquema de clasificación

Para el año del mil novecientos noventa y siete la OMS realiza el primer esquema de clasificación el cual contaba con tres categorías: Dengue, dengue hemorrágico y síndrome de shock por dengue sin embargo esta clasificación ha sido criticada debido a que los pacientes con enfermedades graves que requieren hospitalización no cumplen con los criterios de dengue hemorrágico. Es así que para el año 2009 la OMS publica una nueva clasificación que consiste en las siguientes categorías: Dengue sin signos de alarma, Dengue con signos de alarma, Dengue Grave ( Ilustración 1). (18)

Clasificación de Gravedad del Dengue		
Dengue sin signos de alarma (DSSA)	Dengue con signos de alarma (DCSA)	Dengue grave (DG)
<p>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:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Náuseas / vómitos</li> <li>2. Exantema</li> <li>3. Cefalea / dolor retroorbitario</li> <li>4. Mialgia / artralgia</li> <li>5. Petequias o prueba del torniquete (+)</li> <li>6. Leucopenia</li> </ol>	<p>Todo caso de dengue que cerca de y preferentemente a la caída de la fiebre presenta uno o más de los siguientes signos:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Dolor abdominal intenso y sostenido, o dolor a la palpación del abdomen</li> <li>2. Vómitos persistentes</li> <li>3. Acumulación de líquidos</li> <li>4. Sangrado de mucosas</li> <li>5. Letargo / irritabilidad</li> <li>6. Hipotensión postural (lipotimia)</li> <li>7. Hepatomegalia &gt;2 cm</li> <li>8. Aumento progresivo del hematocrito</li> </ol>	<p>Todo caso de dengue que tiene una o más de las siguientes manifestaciones:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Choque o dificultad respiratoria debido a extravasación grave de plasma.</li> <li>2. Sangrado grave: según la evaluación del médico tratante</li> <li>3. Compromiso grave de órganos (daño hepático, miocarditis, etc.)</li> </ol>

Ilustración 1 Clasificación de gravedad del dengue, Tomado de : Algoritmos para el Manejo Clínico de los casos de Dengue. Washington OPS

Aunque esta nueva categoría detecta de forma oportuna a los pacientes propensos a evolucionar a dengue grave existen dificultades para su clasificación por su falla de designación en los criterios para el dengue grave. En el Ecuador se realizó un estudio ambispectivo transversal desde el año 2005-2006 cuya finalidad fue demostrar la utilidad de la clasificación

de la OMS 2009 del Dengue la cual demostró resultados positivos para el manejo oportuno de los pacientes y buenos predictores de shock. (18) (19)

### **Factores de Riesgo**

Los requisitos que facilitan la propagación del dengue depende de la relación de variables como el ambiente, la población, el agente y el vector, la relación entre estas variantes definirá el impacto del dengue sobre la comunidad, región o el país. (20)

### **Factores Ambientales**

Los cambios climáticos en especial el calentamiento global ha hecho posible la movilización del mosquito del dengue a regiones donde era difícil su reproducción, el fenómeno del corriente del niño favorece a la reproducción del agente infeccioso por las torrenciales lluvias. (21)

### **Factores Sociales**

La densidad poblacional, la migración, cinturón de pobreza, crecimiento no controlado de la urbanización con viviendas construidas de modo inadecuado con drenajes obstruidos, falta de servicios básicos en especial escases de agua apta para el consumo humano lo que provoca la acumulación de agua en depósitos destapados y por consiguiente se vuelve un hábitat para el desarrollo de la fase acuática del mosquito del dengue eliminación de residuos. (22)

La inexistencia o un sistema ineficiente en la eliminación de residuos sólidos lo que se convierten en almacenes de agua para criaderos un ejemplo de esto son las llantas de vehículos, el sedentarismo puesto que el mosquito hembra pica en momentos inactivos y en el hogar. (23)

La falta de educación conlleva en la distribución de información inadecuada o de creencias locales sobre el dengue provoca que la población no tome las correctas medidas preventivas. (23)

### **Factores Individuales del Huésped**

- **Exposición previa al dengue:** la primo infección consiste que un solo serotipo ingrese al cuerpo humano y este responda desarrollando inmunidad de por vida solo contra el mismo tipo de serotipo de los cuatro existentes, sin embargo, la expresión inmunológica contra los restantes serotipos del DENV es transitoria, pudiendo así infectarse con otro

serotipo causan una reacción inmunológica diferente al ya presentado por lo cual lo consideramos infección secundaria. (21) (23)

Bajo el respaldo de múltiples estudios epidemiológicos se ha evidenciado que el riesgo de presentar dengue grave aumenta cuando el huésped cursa por una segunda infección por DENV se cree que las respuestas inmunitarias son diferentes entre la primo infección y la secundaria, la intensidad depende de la formación anticuerpos, cascada de reacciones inmunológicas y respuestas de componentes celulares en especial de los linfocitos T. (21) (23)

- **Edad:** La población más joven poseen más riesgo de contraer dengue en especial los lactantes de 6 y 12 meses de edad los cuales son más propensos de contraer dengue hemorrágico, a partir de los 11 años la posibilidad de sufrir dengue hemorrágico disminuye. (22) (23)
- **Factores Genéticos:** Cuba y Haití mediante estudios epidemiológicos demostraron que el dengue hemorrágico afecta con mayor frecuencia a las personas blancas que a las personas negras, también estudios han asociado al dengue hemorrágico con el grupo sanguíneo, con polimorfismos de los genes del factor de necrosis tumoral alfa, vitamina D, Fc y antígenos leucocitarios humanos específicos. (20)
- **Situaciones individuales**
  - Estado nutricional: algunos estudios afirman que la desnutrición en especial en niños predispone a presentación del dengue hemorrágico por la respuesta inmune indeficiente del individuo (supresión de la inmunidad celular en la mal nutrición) sin embargo revisiones sistemáticas no han encontrado asociación suficiente sobre el estado nutricional esté relacionado con la patogénesis de la enfermedad. (21)
  - Hábitos de alcoholismo y tabaquismo, con morbilidades como la DM tipo II, hipertensión arterial, el índice corporal mayor de veinte y cinco periodo de gestación se asocia con un mayor riesgo de parto prematuro y muerte fetal e incluso las madres presentan mayor riesgo en tercer trimestre en sufrir complicaciones, el uso de dipirona o estar en el tratamiento quimioterapia cuyos estudios coinciden que aumentan la mortalidad. (23)
  - Factores virales: cualquier de los 4 serotipos del dengue pueden causar dengue hemorrágico sin embargo se ha sugerido que el virus DENV-2 es más riesgoso que los demás. (23)

## **Diagnóstico**

Evaluación general: El diagnóstico de Dengue debe sospecharse en individuos con fiebre y con las manifestaciones clínicas típicas del dengue con antecedentes epidemiológicos relevantes como que habita en una zona endémica o realizó un viaje dentro de los 14 días a un área con alta transmisión de dengue. Para confirmar el diagnóstico el médico podrá apoyarse en las pruebas de laboratorio de las cuales se describen a continuación.(14)

### **Metodologías directas**

Estas pruebas se deben realizar dentro del primer al cuarto día de evaluación de la enfermedad, dentro de este grupo se encuentran las pruebas de aislamiento viral por cultivo las cuales no se usan como herramienta diagnóstica debido a que los resultados se dan fuera del periodo de tiempo clínico.(24)

La primera prueba de laboratorio que resulta altamente sensible y específica y se puede realizar de manera convencional es mediante PCR por la identificación de ácidos nucleicos por transcriptasa inversa y el Rt-PCR realizada en tiempo real. (16) Otra forma de detección es mediante las proteínas que se encuentra conformado el dengue la NS1 mediante la técnica de ELISA cuya característica es que permanece por mucho más tiempo en el huésped y en especial en las infecciones primarias. (16)(24)

Cada una de estas pruebas resultan costosas, requieren una infraestructura compleja con altos niveles de bioseguridad que requiere de personal capacitado y un equipo especializado, en contra posición a lo mencionado existen pruebas rápidas que ayudan en escenarios de difícil ascenso y con recursos limitados tornándose un apoyo de vigilancia epidemiológica por su rápida y oportuna evaluación. Las pruebas inmunocromatográficas rápida cumplen con estos beneficios sin embargo han mostrado una baja sensibilidad por la reacción cruzada con otros serotipos lo que posee un valor predictivo negativo bajo. Recordemos que las pruebas rápidas nos dan un diagnóstico presuntivo no un diagnóstico definitivo. (25) (26)

Actualmente existen pruebas rápidas que nos dan resultados en 20 minutos, en América latina se ha comercializado La prueba rápida SD Dengue Duo ® que detecta el antígeno NS1 y anticuerpos IgM/IgG por la toma del componente sanguíneo del paciente, dicha prueba herramienta aceptable para detectar tempranamente el dengue con ventaja para aquellos establecimientos de atención primaria que no cuentan con laboratorio, sin embargo, esta prueba

tiene un punto de corte ya que a partir del día siete se debe tomar los resultados con preocupación ya que los resultados se puede ver afectados. (25) (26)

### **Metodologías indirectas**

A partir del quinto día de evolución se pueden realizar pruebas por anticuerpos como los anticuerpos IgM e IgG por ELISA los cuales pueden confirmar una infección reciente o antigua. (25) (26)

La IgM indica una infección reciente y comienzan a aumentar ha partir del cuarto día, su valor máximo se presenta en décimo o catorceavo día y presentan una disminución continua hasta llegar al punto de desaparecer a los tres meses comenzada la infección. La IgG actúa diferente en una infección primaria y secundaria; en la primo infección los anticuerpos aparecen a partir del séptimo día, poseen una respuesta baja y aumenta lentamente, en la infección secundaria hay un rápido aumento a partir del cuarto día después del comienzo de la enfermedad. Si el paciente ha sido vacunado contra el dengue las pruebas por inmunoglobulinas no son confiables para el diagnóstico de dengue o crea confusión por la reciente vacuna flavivirus relacionados. (25)

Si se tiene los medios y los recursos estas pruebas se pueden combinar con otras pruebas de laboratorio para aumentar su eficacia ya sea un hemograma, por identificación de proteínas o genoma del dengue (25)

Otros exámenes complementarios incluyen un hemograma completo en el cual puede manifestar leucopenia (en el segundo día de fiebre), recuento leucocitario entre 2 a 4 x 10<sup>9</sup> /L, con solo 20 % a 40 % de granulocitos (en el 4-5 día), trombocitopenia y aumento del hematocrito como ya se lo ha mencionado antes. En el uroanálisis se puede demostrar una albuminuria moderada, es así cuando podemos clasificar al dengue según su gravedad.

### **Biomarcadores**

Se han propuesto varios biomarcadores virales, inmunológicos y vasculares y, si se validan, podrían combinarse potencialmente con datos clínicos para mejorar los algoritmos de predicción de riesgo. Sin embargo, esto resulta difícil por variedad multifactorial y la falta de estudios solo se mencionarán los biomarcadores de interés.

**Enzimas hepáticas:** Si existe lesión a nivel del parénquima hepático los niveles de aspartato transaminasa AST, alanina transaminasa AST y la fosfatasa alcalina ALP se encuentran elevadas y resultan útil en pacientes con dengue hemorrágico.

**Proteína C reactiva:** La PCR resulta de utilidad en diferencias un dengue leve a severo ya que su aumento de mayor a 40mg/L nos guían a un dengue hemorrágico a comparación de 10-40 mg/L que se muestra en un dengue clásico.

**Interleuquina 6:** Durante las primeras horas de la enfermedad se libera una tormenta de cituquinas la cual la más abundante se encuentra IL-6.

**Factor de necrosis tumoral:** podría tener relación en el comportamiento disfuncional de las células endoteliales y participar en la manifestación del dengue hemorrágico.

### Diagnóstico Diferencial

Tenemos que tener en cuenta otras enfermedades virales u otras causas que pueden causar síntomas febriles como las bacterias y los parásitos, para el año del 2022 la OPS lanzo directrices nuevas y basadas en evidencia para el diagnóstico y tratamiento de dengue, zika y chikunguña dando como resultado 12 recomendaciones con enfoque GRADE para adultos y niños con sospecha o ratificación de dengue, chikunguña y zika (anexo 1), una de estas recomendaciones con ayudan en diagnóstico diferencial entre enfermedades febriles y otros tipos de arbovirosis. (24)

*Tabla 1 Recomendación sobre el diagnóstico, el tratamiento y la prevención del dengue, el chikunguña y el zika en las Américas.*

<b>DIAGNÓSTICO</b>	
¿Qué hallazgos clínicos y de estudios complementarios básicos permiten diferenciar las arbovirosis entre sí, o estas de otras enfermedades febriles?	
<b>Certeza en la evidencia</b>	<b>Manifestaciones de arbovirosis</b>
<b>ALTA</b> (hallazgos que las diferencian)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Erupción</li> <li>• Conjuntivitis</li> <li>• Artralgias (dengue o chikunguña)</li> <li>• Mialgias o dolores óseos (dengue o chikunguña)</li> <li>• Hemorragias (incluye sangrado en piel, las mucosas o ambas) (dengue o chikunguña)</li> <li>• Trombocitopenia (dengue)</li> <li>• Aumento progresivo del hematocrito (dengue)</li> <li>• Leucopenia (dengue)</li> <li>• Cefalea (dengue)</li> </ul>
<b>MODERADA</b> (hallazgos que probablemente las diferencian)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Acumulación de líquidos (edema, ascitis y derrame pleural, entre otros)</li> <li>• Artritis (chikunguña)</li> <li>• Escalofríos (dengue o chikunguña)</li> <li>• Disgeusia (dengue)</li> </ul>

BAJA (hallazgos que podrían diferenciarlas)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Astenia</li> <li>• Dolor retro ocular</li> </ul>		
Certeza en la evidencia	Manifestaciones de dengue	Manifestaciones de chikunguña	Manifestaciones de zika
ALTA (hallazgos que las diferencian)	Trombocitopenia Aumento progresivo del hematocrito Leucopenia	Artralgias	Prurito
MODERADA (hallazgos que probablemente las diferencian)	Anorexia o hiporexia Vómitos Dolor abdominal Escalofríos Hemorragias (incluye sangrado en la piel, las mucosas o ambas)	Erupción Conjuntivitis Artritis Mialgias o dolores óseos	Erupción Conjuntivitis
BAJA (hallazgos que podrían diferenciarlas)	Dolor retro ocular Hepatomegalia Cefalea Diarrea Disgeusia Tos Elevación de transaminasas Prueba de torniquete positiva	Sangrado (incluye sangrado en la piel o las mucosas)	Adenopatías Faringitis/ odinofagia

*Fuente: la organización panamericana de la salud 2022*

## Tratamiento

Los datos que se obtuvieron en la historia clínica nos guían para poder clasificar según los criterios de la OMS y así poder orientar la mejor medida terapéutica, un correcto tratamiento consiste en el reconocimiento a tiempo y oportuno de los signos de alarma, una vigilancia continua y una reposición hídrica adecuada. El médico tiene se tiene que preguntar las siguientes interrogantes para poder clasificar la enfermedad en uno de los tres grupos (A, B1,B2,C). (27)

Responder las siguientes preguntas

¿En qué etapa se encuentra? ¿Está en la etapa febril o una etapa crítica? ¿Presenta algún síntoma que requiera hospitalización? ¿Se encuentra hemodinámicamente estable o está en estado shock?, ¿En qué grado de deshidratación se encuentra?, ¿Presenta comorbilidades o algún factor de riesgo social?. (28)

## Grupo A

- Dengue sin signos de alarma
- Manejo ambulatorio
- Nivel de atención primaria

- **Criterio del grupo:** fiebre de 2-7 días, paciente sin signos de alarma, sin riesgo social, con tolerancia de la vía oral y su micción se encuentra en parámetros normales dentro de las 6 horas presentadas. (29)
- **Tratamiento:** el manejo se basa en el reposo absoluto, dieta normal, educación sobre los signos de alarma, aumento de la ingesta de líquidos orales por la deshidratación, uso de antipirético y analgésico como paracetamol (máximo 60 mg/kg/día en niños; 4 g/día en adultos vía oral ) o metamizol por vía oral (dosis pediátrica: 10 mg/kg de peso corporal cada 6 horas; dosis adulto: 500 mg cada 6 horas) , es importante evitar la aspirina y AINES ya que estos medicamentos pueden agravar las hemorragia por sus efectos anticoagulantes en adultos y el síndrome de Reye en los niños.(30)
- **Monitoreo** cada 24 hasta 48h después del declive de la alza térmica sin la intervención de antipiréticos .(30)

## GRUPO B

### Grupo B1

- Dengue sin signos de alarma y condiciones asociadas. (27)(28)(30)
- Se mantendrá observación y cuidados mínimos por el personal capacitado, controlando la temperatura hasta su cese y cuarenta y ocho horas después que esta no esté presente en el huésped (27)(28)(30)
- **Nivel de atención:** Posible referencia a un hospital.
- **Condiciones asociadas:** mujer en gestación, niños menores de doce meses, adulto mayor de 65 años, un índice corporal alto, DM tipo 1 o tipo 2, hipertensión arterial crónica, lesión renal, tratamiento con anticoagulantes, patologías del hígado y enfermedades hemolíticas otras. (27)(28)(30)
- **Riesgo social:** Paciente sin apoyo familiar, situación de pobreza extrema, imposibilidad de movilización. (27)(28)(30)
- **Tratamiento: hidratación por vía oral, en intolerancia administrar** tratamiento sintomático igual que al primer grupo se administrará cristaloides a 2 a 4 ml/ kg/hora y una vez que el paciente se estabilice y tolere vía oral se tomará esta medida de hidratación lo más pronto posible. (28)

### Criterios de referencia hospitalaria

Tabla 2 Recomendación sobre el diagnóstico, el tratamiento y la prevención del dengue, el chikunguña y el zika en las Américas.

¿Qué hallazgos clínicos y de estudios complementarios básicos deben utilizarse para identificar pacientes que requieren manejo intrahospitalario?	
PUNTO BUENA PRÁCTICA* CONDICIONAL	<p>Se sugiere utilizar los siguientes criterios de hospitalización en pacientes con dengue:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Dengue con signos de alarma</li> <li>- Dengue con criterios de enfermedad grave según la definición de la OMS del 2009 (4)</li> <li>- Intolerancia a la vía oral</li> <li>- Dificultad respiratoria</li> <li>- Acortamiento de la presión del pulso</li> <li>- Hipotensión arterial</li> <li>- Insuficiencia renal aguda</li> <li>- Aumento del tiempo de llenado capilar</li> <li>- Embarazo</li> <li>- Coagulopatía</li> </ul>
<b>Certeza de la evidencia: baja a alta (según el factor pronóstico)</b>	

Fuente: la organización panamericana de la salud 2022

## Grupo B2

- Dengue con signos de alarma
- Perteneciente a un grupo de riesgo y condiciones asociadas descritas anteriormente.
- **Nivel de atención:** segundo nivel
- **Criterio de grupo:** Pacientes que presenten uno o más de los siguientes signos según la OPS. (tabla 3) (24)

Tabla 3 Recomendación sobre el diagnóstico, el tratamiento y la prevención del dengue, el chikunguña y el zika en las Américas.

¿Qué hallazgos clínicos y de estudios complementarios básicos deben utilizarse para identificar pacientes con riesgo de evolucionar a una enfermedad grave (signos de alarma)?	
PUNTO BUENA PRÁCTICA* CONDICIONAL	<p>Se sugiere utilizar los siguientes signos de alarma para identificar pacientes con riesgo aumentado de evolución a dengue grave:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Dolor abdominal: progresivo hasta ser continuo o sostenido e intenso y al final de la etapa febril</li> <li>- Trastorno del sensorio: irritabilidad, somnolencia, letargia - Sangrado de mucosas: gingivorragia, epistaxis, sangrado vaginal no asociado a la menstruación o sangrado menstrual mayor del habitual, hematuria</li> <li>- Acumulación de líquidos: por la clínica, estudios de imágenes o ambos, al final de la etapa febril</li> <li>- Hepatomegalia: mayor de 2 cm por debajo del reborde costal y de instalación brusca</li> <li>- Vómitos: persistentes (tres o más en una hora o cuatro en seis horas)</li> <li>- Aumento progresivo del hematocrito: en al menos dos mediciones consecutivas durante el seguimiento del paciente</li> </ul>
<b>Certeza de la evidencia sobre la relación entre los factores pronósticos recomendados y el riesgo de enfermedad grave: moderada-alta</b>	

Fuente: la organización panamericana de la salud 2022

- Pacientes deben hospitalizarse por un tiempo estimado de dos días en el cual se repondrán líquidos mediante vía intravenosa, se podrá mantener la observación estricta de los signos vitales en especial del gasto urinario y marcadores de gravedad.(29)
- **Tratamiento:** Se inicia reposición hídrica mediante vía intravenosa con lactado de ringer o solución salina al 0.9% a 10ml/kg/hora para evitar la sobrecarga de líquidos y según la respuesta del paciente se disminuye la dosis. (29)

### **Grupo C**

- Se ubican a los pacientes que necesitan cuidados intensivos por presentar signos de dengue grave, se iniciara el tratamiento de emergencia. (29)
- Nivel de atención: tercer nivel. (29)
- **Criterio de grupo:** el paciente presenta síntomas de shock o insuficiencia respiratoria por la fuga de plasma, sangrado grave o deterioro de órganos. (29) (30)

### **Manejo de la fuga de plasma**

Se realiza mediante el manejo de volumen intravascular con la finalidad de revertir o prevenir el choque, en los casos leves la rehidratación oral es suficiente, si la pérdida de volumen intravascular está establecida iniciamos la administración de líquidos intravenosos. La transfusión de sangre se debe considerar cuando existe una hemorragia significativa o un hematocrito bajo y no mejora con la reanimación con líquidos. (29)(30)

### **Manejo del shock**

Es apropiada iniciar la reanimación con cristaloides en preferencia usar lactado de ringer o solución salina al 0.9%, está justificado el uso de coloides cuando el shock (presión de pulso <10 mm Hg) especialmente cuando es intratable con la reanimación de cristaloides. Los pacientes que presentan un descenso del hematocrito y hipoperfusión persistente se debe investigar una hemorragia oculta y si lo amerita iniciar una transfusión de sangre. Las pautas actuales consisten en transfundir alícuotas de 10 ml/kg de sangre completa o 5 ml/kg de concentrados de glóbulos rojos y controlar la respuesta clínica y el hematocrito postransfusión (29)

A los pacientes que demuestren una trombocitopenia se recomienda no administrar concentrado de plaquetas ni plasma fresco ya que empeora el cuadro, pueden manifestarse complicaciones como acidosis, hipoglucemia e hipocalcemia las cuales al ser detectadas deben ser corregidas. La OPS ha establecido algoritmo para la fluidoterapia intravenosa (Anexo 2)

normalmente reducimos la velocidad de infusión de la siguiente manera: 10 ml/kg durante la primera hora, luego 7 ml/kg/hora durante una a dos horas, 5 ml/kg/hora mediante cuatro a seis horas y 3 ml/kg/hora durante seis y doce horas por último se administra a dosis de 20 ml/kg en bolo durante quince minutos para shock hipovolémico descompensado profundo, seguido de un régimen de fluidos decreciente complementado con bolo.

Esta reducción gradual tiene como objetivo minimizar el riesgo de shock recurrente y sobrecarga de volumen. Se debe evaluar el estado clínico del paciente (incluidos los signos vitales, incremento del hematocrito y gasto urinario) antes de cada ajuste de la velocidad de infusión. No se recomienda el uso de esteroides sistémicos en pacientes con choque y de igual forma se sugiere no administrar inmunoglobulinas. (27)(29)

En ausencia de complicaciones por hipotensión prolongada, la gran parte de los pacientes con infección grave por dengue se establecen en unos pocos días. El alta hospitalaria es apropiada cuando los pacientes han estado afebriles durante al menos 24 horas o han pasado dos días después de un episodio de shock, se encuentran clínicamente bien y tienen apetito, producción de orina y hematocrito normales. (27)(29)(30)

### **Gestiones Futuras**

Aunque no existe un tratamiento específico contra el dengue, la innovación de medidas terapéuticas ha sido cuestión de averiguación en los últimos años. (27)

Los fármacos antivirales tiene como propósito reducir la viremia ya que es un componente de desarrollo para el dengue grave , si el fármaco es iniciado a tiempo tiene el potencial de acortar la duración de la infección y mitigar la gravedad, sin embargo, Los ensayos aleatorios de cloroquina , lovastatina , balapiravir (un inhibidor de la polimerasa) y celgosivir (un inhibidor de la alfa-glucosidasa) entre adultos con dengue no han observado un beneficio significativo sobre la viremia, la antigenemia NS1 o la fiebre. (27)

Otros enfoques para el tratamiento específico del dengue incluyen inhibidores virales directos y modificadores de las interacciones virus-huésped. Los agentes de acción directa han incluido inhibidores de moléculas pequeñas de enzimas virales esenciales (proteasa NS2B-3, helicasa NS3, metiltransferasa NS5, polimerasa NS5) o inhibidores de moléculas pequeñas o anticuerpos de la entrada/fusión viral. (27)

Una posible estrategia alternativa de intervención implica la supresión de la respuesta inmunitaria del huésped, por ejemplo, mediante el uso de corticosteroides las

inmunoglobulinas intravenosas, la pentoxifilina o el factor VII activado, pero hasta el momento no hay investigaciones que respalden estas estrategias. (27)

## Vacunas

La vacuna tetravalente recombinante Dengvaxia® o CYD-TDV previene formas graves del dengue y la hospitalización en sujetos que han sido confirmados su diagnóstico de dengue y fue aprobada en mayo del 2015, la vacuna está apoyada, en el estructura del 17D de la fiebre amarilla, sin embargo, en nuestro país no está incluida en el calendario nacional de vacunación. Otras dos vacunas están en evaluación de Fase III: una desarrollada por NIAID/Instituto Butantan y la otra por Takeda. Se desconoce si estas vacunas contra el dengue de segunda generación encontrarán el mismo problema de seguridad en pacientes seronegativos vacunados. Los resultados de las pruebas se esperan con impaciencia. (31)

## Anexos

### Anexo 1: nivel de evidencia.

CUADRO 1. Certeza de la evidencia según el sistema GRADE	
Certeza de la evidencia	Significado
ALTA ⊕⊕⊕⊕	Es muy poco probable que nuevos estudios cambien la confianza que se tiene en el resultado estimado.
MODERADA ⊕⊕⊕○	Es probable que nuevos estudios tengan un impacto importante en la confianza que se tiene en el resultado estimado y que estos puedan modificar el resultado.
BAJA ⊕⊕○○	Es muy probable que nuevos estudios tengan un impacto importante en la confianza que se tiene en el resultado estimado y que estos puedan modificar el resultado.
MUY BAJA ⊕○○○	Cualquier resultado estimado es muy incierto.

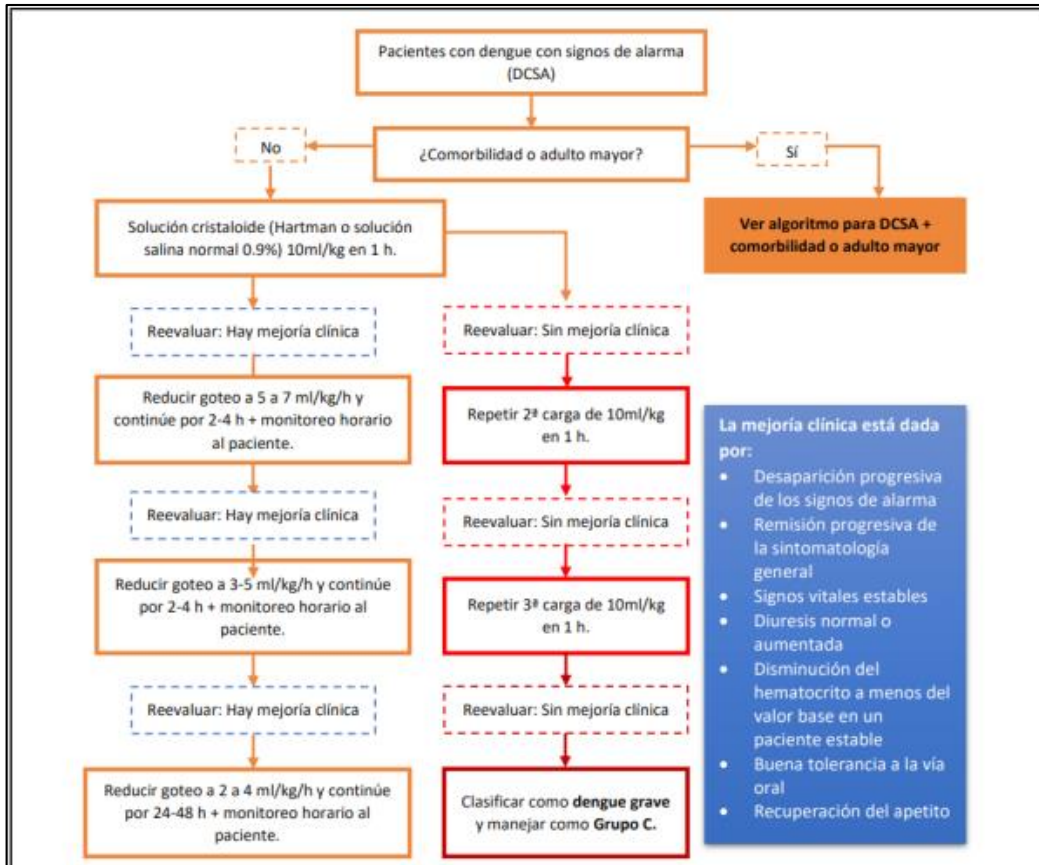
  

CUADRO 2. Fuerza de la recomendación y su significado según el sistema GRADE (11)	
Fuerza de la recomendación	Significado
<b>FUERTE</b>	Las consecuencias deseables claramente superan las consecuencias indeseables. <b>SE RECOMIENDA HACERLO</b>
<b>CONDICIONAL</b>	Las consecuencias deseables probablemente superan las consecuencias indeseables. <b>SE SUGIERE HACERLO</b>

Tomado de: Organización panamericana de la salud. Síntesis de directrices para el diagnóstico de dengue zika y chinkunguya.2022

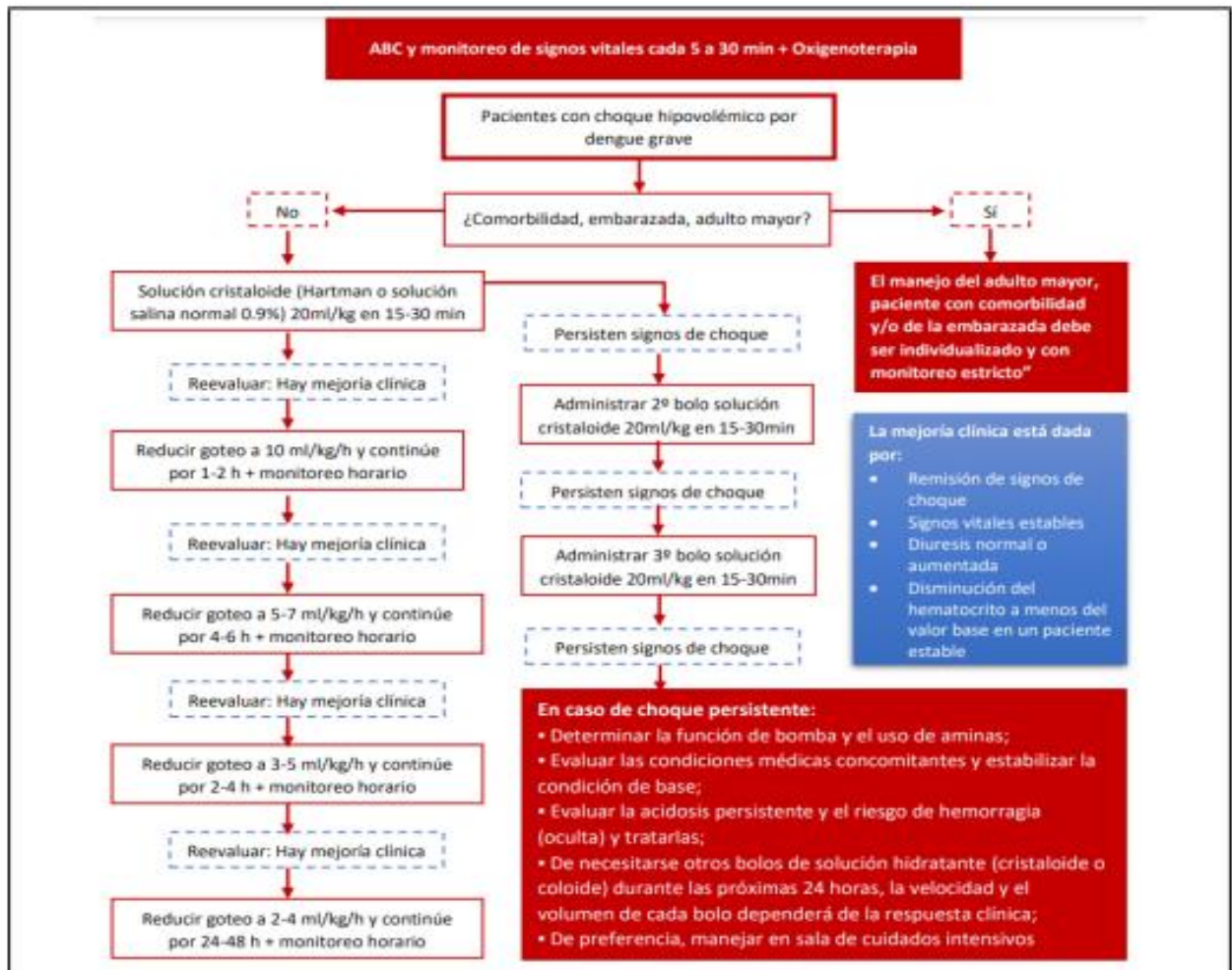
Explicación: sistema Grade, nivel de evidencia

### Anexo 2: Tratamiento de dengue en base a sus signos de alarma



Tomado de: algoritmos para el manejo clínico de los casos de dengue. Washington OPS. 2022

Explicación: Algoritmo para el manejo de líquidos intravenosos en pacientes con dengue con signos de alarma



Tomado de: *algoritmos para el manejo clínico de los casos de dengue*. Washington OPS. 2022

Explicación: *Algoritmo para el manejo de líquidos intravenosos en pacientes con choque hipovolémico por dengue.*



Jessica Ximena Humala Rojas portador(a) de la cédula de ciudadanía N° 0302295993. En calidad de autor/a y titular de los derechos patrimoniales del trabajo de titulación **"Factores de riesgo, diagnóstico y tratamiento asociados a la infección por Dengue. Revisión sistemática"** de conformidad a lo establecido en el artículo 114 Código Orgánico de la Economía Social de los Conocimientos, Creatividad e Innovación, reconozco a favor de la Universidad Católica de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos y no comerciales. Autorizo además a la Universidad Católica de Cuenca, para que realice la publicación de éste trabajo de titulación en el Repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Azogues, **31 de Octubre de 2023**



F: .....

**Jessica Ximena Humala Rojas**

**C.I. 0302295993**