

## Dengue: escenario actual

Dengue: current scenario

Mónica Galindo Estévez<sup>1\*</sup> <https://orcid.org/0000-0001-5276-246X>

Carmen Adela Brito Portuondo<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-5431-2961>

Karel Borroto Martínez<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-3183-1312>

<sup>1</sup> Centro de Investigaciones Médico-Quirúrgicas (CIMEQ), La Habana.

\*Autor para correspondencia: [monicagaes730@gmail.com](mailto:monicagaes730@gmail.com)

### RESUMEN

**Introducción:** El dengue es una enfermedad infecciosa tropical causada por un virus con cuatro serotipos y transmitida por un mosquito del género *Aedes*. Su incidencia ha ido en aumento en los últimos años.

**Objetivo:** Describir las principales características de la enfermedad, tratamiento y prevención reflejadas en la literatura actual.

**Método:** Se utilizó el motor de búsqueda Google académico y se consultaron artículos de libre acceso en idioma español e inglés, quedaron incluidos 59 artículos.

**Resultados:** En el mundo la incidencia anual es de aproximadamente 400 millones de afectados. Los estudios epidemiológicos son cruciales para el desarrollo de estrategias de control. El espectro clínico de los pacientes es variado. El diagnóstico confirmatorio suele establecerse por la presencia de anticuerpos específicos. No hay terapia antiviral disponible, se recomienda manejo de soporte. El desafío de desarrollar una vacuna está en proveer anticuerpos contra los cuatro serotipos. Durante la pandemia de COVID-19 se ha observado un subregistro de casos; la coincidencia de ambos procesos no es rara.

**Conclusiones:** El dengue tiene un alto impacto, produce una amplia gama de manifestaciones clínicas, las cuales pueden provocar la muerte si no se tiene la pericia diagnóstica al evaluar signos de alarma, es por esta razón que se hacen esfuerzos mundiales con campañas de prevención para evitar el contagio y la transmisión del virus, y se preconiza la investigación tanto de medicamentos específicos como en la vacuna a desarrollar.

**Palabras clave:** Dengue; Virus del dengue; Vacunas contra el dengue.

## ABSTRACT

**Introduction:** Dengue is a tropical infectious disease caused by a virus with four serotypes and transmitted for a mosquito of the gender *Aedes*. The incidence of the disease is on rise.

**Objective:** Describe the main characteristics of the disease, treatment and prevention reflected in the recent literature.

**Method:** It was used the search motor Academic Google. Was consulted free access articles in Spanish and English, were included 59 of them.

**Results:** Around the world the annual incidence is near 400 millions of affected. Epidemiological studies are crucial for the development of control strategies. The clinical spectrum is varied. Confirmatory diagnosis usually is usually established by the presence of specific antibodies. There is no specific antiviral therapy available, supportive treatment is recommended. The challenge in developing a vaccine is to provide antibodies against all four serotypes. During the COVID-19 pandemic, an underreporting of cases has been observed; the coincidence of both processes is not uncommon.

**Conclusions:** Dengue has a high impact, it produces a wide range of clinical manifestations, which can cause death if there is no diagnostic expertise when evaluating alarm signs, it is for this reason that global efforts are made with prevention campaigns to avoid the spread of dengue, contagion and transmission

of the virus, and research is recommended for both specific drugs and the vaccine to be developed.

**Keywords:** Dengue; dengue virus; dengue vaccines.

Recibido: 02/02/2023

Aceptado: 16/06/2023

## Introducción

Desde finales del siglo pasado, el mundo ha enfrentado el surgimiento y resurgimiento de muchas enfermedades infecciosas, entre ellas el dengue. También llamada “fiebre rompe huesos” o “quebranta huesos”, es una enfermedad infecciosa tropical causada por un virus y transmitida por un mosquito del género *Aedes* (generalmente *Aedes aegypti*). Cuatro virus, los serotipos dengue 1, 2, 3 y 4 (DENV 1-4), clasificados en un complejo antigénico del género flavivirus de la familia Flaviviridae son los agentes etiológicos de esta enfermedad. Estos agentes esféricos, de 40-50 nm de diámetro tienen una envoltura lipídica y su genoma de aproximadamente 11 kb está constituido por una cadena simple de ácido ribonucleico (ARN) de polaridad positiva el cual codifica para tres proteínas estructurales (cápside, C, membrana, M, y envoltura, E) y para siete proteínas no estructurales (NS1, NS2a, NS2b, NS3, NS4a, NS4b, NS5). Los serotipos de dengue comparten analogías estructurales y patogénicas, por lo que cualquiera puede producir las formas graves de la enfermedad, aunque los serotipos 2 y 3 han estado asociados a la mayor cantidad de casos graves y fallecidos.<sup>(1)</sup>

Esta es la infección transmitida por mosquitos más frecuente en el mundo, cuyo periodo de incubación es de tres a 14 días (siete días en promedio). Su incidencia ha ido en aumento en los últimos años, debido a que casi la mitad de la población mundial vive en aéreas endémicas las cuales pertenecen a zonas principalmente

tropicales. Los individuos que viven en área endémica por dengue tienen mayor riesgo de infección por cualquiera y todos los tipos de virus.<sup>(2)</sup>

Según estimaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS), entre unos 100 y 400 millones de personas se infectan cada año, aproximadamente la mitad de los casos son niños menores de cinco años, y anualmente se producen entre 50-100 millones de casos de fiebre por dengue (FD). Se reconoce hoy al dengue como la más importante arbovirosis a nivel mundial, el número de casos notificados a la OMS se ha multiplicado por ocho en los últimos dos años. Cada año se producen más de 20 000 muertes en más de 100 países, de 2000 al 2015 las cifras de mortalidad se quintuplicaron, en los años 2020 y 2021 el número total de casos parece haber disminuido al igual que el número de muertes, se presume que la pandemia de COVID 19 ha obstaculizado el correcto registro y notificación de los casos. Se calcula que más de dos mil millones de personas se encuentran en situación de riesgo y la enfermedad produce gran afectación social y económica, por lo cual la OMS la considera uno de principales problemas de salud de la humanidad. Es una enfermedad endémica ahora en 129 países particularmente en la región de las Américas, Pacífico occidental y Asia, donde se concentra el 75 % de la carga real.<sup>(3)</sup> En 2019 se registró la alarmante cifra de 5,2 millones de casos de dengue.<sup>(4)</sup> El objetivo del presente trabajo es describir las principales características de la enfermedad, tratamiento y prevención reflejadas en la literatura

## Método

Se utilizó el motor de búsqueda Google académico y se consultaron artículos de libre acceso en idioma español e inglés en las bases de datos de PubMed/Medline, Scielo y Scopus, desde 2012 a 2022. Los criterios de búsqueda fueron diseñados a partir del tesoro DeCs y sus equivalentes en idioma inglés encontrados en el tesoro MeSH. Fueron incluidos artículos que mostraban información acerca de la epidemiología, transmisión, diagnóstico y tratamiento del virus del dengue,

dando preferencia a aquellos que se encontraban más cercanos en el tiempo y eran de autores nacionales o latinoamericanos. Finalmente quedaron incluidos 59 artículos.

## Resultados

### Historia

El dengue es una enfermedad propia de países tropicales y subtropicales causada por uno de los cuatro serotipos del virus del dengue (DENV); se ha propuesto que el antepasado de estos virus surgió en un ciclo infeccioso en el que intervinieron primates y mosquitos, y que la transmisión a los seres humanos se produjo de forma independiente para los cuatro tipos de virus hace sólo unos pocos cientos de años <sup>(5)</sup> siendo el primer registro de esta enfermedad proveniente de una enciclopedia China que data de 992 AC<sup>(6)</sup> sin embargo no fue sino hasta en 1635 en las Indias Francesas Occidentales que se realizó el primer informe oficial registrado sobre esta enfermedad.<sup>(7)</sup> El dengue hace su aparición en Las Américas en el siglo XVIII siendo documentado en 1780 por Rush en Filadelfia, aparece señalado que ocurre simultáneamente en Nueva Orleans y La Habana. Documentada en nuestro país desde 1828, el primer trabajo de dengue lo realizó el Dr. José Antonio Bernal cuyo agente trasmisor es el mismo descubierto por Finlay para la fiebre amarilla.<sup>(8)</sup>

### Epidemiología

En el mundo la incidencia anual es de aproximadamente 400 millones de afectados, fundamentalmente en áreas tropicales y subtropicales. Entre los factores responsables de la proliferación de la enfermedad se encuentra el crecimiento poblacional, la migración de zonas rurales a urbanas, la falta de agua potable la cual conlleva a la acumulación de la misma en recipientes con poco recambio, y programas desorganizados para control del vector.<sup>(9)</sup>

Particularmente en el caso de nuestro país, se han producido cinco epidemias. La primera en 1977, se caracterizó por el cuadro de FD con más de 500,000 reportes,

posteriormente, en 1981 se produce la primera epidemia de fiebre hemorrágica por dengue (FHD) en esta región, con más de 400,000 casos, 10,000 casos de FHD y 158 fallecidos, de ellos 101 niños; esta epidemia estuvo causada por DENV-2 y la anterior por el DENV-1. Después de 16 años sin circulación viral, en 1997 se produce un brote de 3012 casos en el municipio de Santiago de Cuba reportándose en ese momento 205 casos de FHD, todos adultos; esta epidemia se elimina y en el 2000 se reporta un pequeño brote en Ciudad Habana con 138 casos (todos de FD) causado por los DENV 3 y 4. Este brote es rápidamente eliminado y en junio del 2001 hasta febrero del 2002 se reporta un brote causado por el DENV-3 que produjo 14443 casos de ellos, 12889 en Ciudad Habana, en este brote se reportaron 81 enfermos de FHD todos adultos. En 2006 se reportó una epidemia de DENV 3 y 4, más tarde entre 2011 y 2013 existió otro brote causado por los mismos serotipos que afectó a varias regiones del país; las cifras y la situación epidemiológica del dengue en ese periodo no han sido notificadas oficialmente.<sup>(10)</sup> En el periodo de 2007 a 2017, se han registrado pequeños brotes de dengue en diferentes provincias que han sido controlados con circulación de varios serotipos virales.<sup>(11)</sup>

En un estudio reciente, Sasmono *et al*<sup>(12)</sup> compararon el comportamiento clínico, virológico y demográfico del dengue en tres ciudades indonesias de localización distante entre sí, demostraron que diferencias importantes dependientes de la geografía, el clima, la demografía y la calidad de los servicios de salud contribuyen al comportamiento del dengue en este país. Otro innovador estudio aun en curso, es el desarrollado en KamphaengPhet, Tailandia, para ilustrar la transmisión de dengue en hogares multigeneracionales con el objetivo de comparar los perfiles inmunológicos antes y después de la infección para definir el papel de la inmunidad materna al dengue, definir los resultados de las infecciones secuenciales en adultos con exposiciones previas e identificar factores de riesgo de transmisión en las unidades domésticas, los resultados de este estudio verán la luz en 2023.<sup>(13)</sup> Tales estudios epidemiológicos son cruciales para el desarrollo de

estrategias únicas de control locales basadas en la epidemiología específica de cada región.<sup>(14)</sup>

### Transmisión

El virus es transmitido hacia los humanos a través de la picada del mosquito *Aedes aegypti* principalmente, infectado con el virus. Después del periodo de incubación, la infección por cualquiera de los serotipos produce un amplio espectro de enfermedad. Los humanos son el principal hospedero del virus. Factores de riesgo determinan la severidad de la enfermedad como la edad, infección secundaria, etnia y enfermedades crónicas (diabetes mellitus, asma bronquial, anemia), niños pequeños se encuentran más propensos y tienen más riesgo de choque. El DENV ingresa a través de la piel mientras un mosquito está tomando sangre de un individuo, durante la fase aguda de la enfermedad el virus se encuentra en la sangre.<sup>(15)</sup> La infección con uno de los serotipos provee inmunidad de por vida contra ese serotipo, pero solo inmunidad a corto plazo contra otros serotipos, aunque se describen infecciones heterotípicas.<sup>(16)</sup>

### Manifestaciones clínicas

El dengue tiene un período de incubación de cinco a ocho días.<sup>(10)</sup> La infección del virus del dengue puede ser asintomática o sintomática, siendo esta última un 20 % de los casos. El espectro clínico de los pacientes sintomáticos es muy variado, lo cuales puede ir desde sintomatología leve hasta casos clínicos severos con muerte. Clásicamente el virus del dengue se ha dividido en tres fases bien establecidas (tabla 1).<sup>(17)</sup>

**Tabla 1-** Fases establecidas del dengue

FASE FEBRIL	FASE CRITICA	FASE CONVALECENCIA
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fiebre repentina de alto grado y deshidratación que puede durar de dos a siete días.</li> </ul>	– Esta fase se caracteriza por fuga de plasma, hemorragia, choque y deterioro multiorgánico de duración 24 a 48 horas. Por lo	❖ La fase de recuperación dura de dos a tres días y se caracteriza por la reabsorción de líquidos y la

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Existen manifestaciones inespecíficas como: artralgias, mialgias, dolor corporal generalizado, dolor retroocular, cefalea, fotofobia, enrojecimiento del tronco, una leve erupción morbiliforme ligeramente pruriginosa que puede encontrarse en más del 50 % de los casos.</li> <li>• Manifestaciones de hemorragia que pueden ir desde petequias, equimosis, sangrado bucal y signo del Torniquete.</li> </ul>	general entre los días tres y seis de la semana. – Las formas graves de la enfermedad se definen como un paciente que tiene dengue con una de las siguientes características: 1. Fuga severa de plasma: conduce a choque y/o acumulación de líquido con dificultad respiratoria. 2. Sangrado severo. 3. Deterioro grave de órgano.	normalización de glóbulos blancos, hematocrito y plaquetas.
---	--	---

\*Hallazgos de laboratorio encontrados pueden ir desde trombocitopenia, leucopenia y aumento del hematocrito hasta CID.

Fuente: Muller DA, Depelsenaire ACI, Young PR. Clinical and Laboratory Diagnosis of Dengue Virus Infection. The Journal of Infectious Diseases. 2017 03 01;215(suppl\_2):S89-S95. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiw649>

El diagnóstico eficiente y preciso del dengue es de esencial importancia en la atención clínica, es decir detección temprana de casos graves, confirmación de casos y el diagnóstico diferencial con otras enfermedades febriles agudas, así como en actividad de vigilancia y el control de brotes. Se deben de considerar otras infecciones virales y bacterianas, así como en cuadros que cursen con similares síntomas y signos. De esta forma se debe diferenciar de influenza, malaria, leptospirosis, enfermedad meningocócica, fiebre tifoidea, choque séptico, enfermedades exantemáticas febriles (sarampión, rubéola, escarlatina, enterovirus, otros), abdomen agudo (apendicitis aguda), faringoamigdalitis, hepatitis infecciosa, leucemia.<sup>(18)</sup>

Uno de los principales problemas en el tratamiento adecuado del dengue es la dificultad para distinguir este virus de otras causas de un síndrome febril agudo. El diagnóstico confirmatorio suele establecerse por la presencia de anticuerpos específicos. Sin embargo, dado que los resultados de estas pruebas no están disponibles en los primeros días de la enfermedad, cuando se requieren establecer



pautas de manejo, es necesario hallar herramientas clínicas que permitan un diagnóstico adecuado.<sup>(19)</sup> Martín-Hernández *et al.*<sup>(20)</sup> realizaron un estudio analítico longitudinal prospectivo en el Hospital Clínico Quirúrgico Docente Amalia Simoni donde caracterizaron el comportamiento de algunos parámetros clínicos y de laboratorio de pacientes con sospecha de dengue, entre los síntomas iniciales más frecuentes estuvo la fiebre asociada a cefalea y artralgia, predominaron los pacientes que no presentaron signos de alarma de dengue, la aparición de estos signos se asoció de manera significativa a leucocitosis, tanto en la evaluación inicial como la evolutiva, así como hematocrito elevado y trombocitopenia, con lo que se confirma la utilidad de esas determinaciones para el tratamiento adecuado de los pacientes con sospecha de dengue.

### **Clasificación del dengue**

La OMS/OPS estableció una clasificación para el dengue en el año 2010, la cual fue modificada en el año 2016, tiene en cuenta elementos clínicos y de laboratorio. Se describe así al dengue y al dengue grave, el primer caso además se diferencia en dos formas clínicas, una con signos de alarma y otra más leve sin estos (Ver tabla 2).<sup>(21)</sup>

**Tabla 2-** Clasificación del dengue según OMS

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 dos a siete días de evolución y dos 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>También puede considerarse caso todo niño proveniente o residente en zona con transmisión de dengue, con cuadro febril agudo, usualmente de dos a siete días y sin foco aparente.</p>	<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 o dolor a la palpación del abdomen</li> <li>2. Vómitos persistentes</li> <li>3. Acumulación de líquido (ascitis, derrame pleural o pericárdico)</li> <li>4. Sangrado de mucosas</li> <li>5. Letargo/ irritabilidad</li> <li>6. Hipotensión postural (lipotimia)</li> <li>7. Hepatomegalia mayor de dos 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. Choque evidenciado por pulso débil o indetectable, taquicardia, extremidades frías y llenado capilar mayor a dos segundos, presión de pulso menor de 20 mmHG: hipotensión en fase tardía</li> <li>2. Sangrado grave: según la evaluación del médico tratante (hematemesis, melena, metrorragia voluminosa, sangrado del SNC)</li> <li>3. Compromiso grave de órganos como daño hepático (AST o ALT mayor de 1000 UI), SNC (alteración de la consciencia), corazón (miocarditis) u otros órganos</li> </ol>
Requieren observación estricta e intervención médica inmediata.		

Fuente: Organización Panamericana de Salud: Clasificación Modificada de Gravedad del Dengue y otras definiciones clínicas. Actualizado 22 septiembre de 2020. Consultado 16 junio 2021 Disponible en:

<https://www.paho.org/es/documentos/clasificacion-modificada-gravedad-dengue-definiciones-clinicas>

## Diagnóstico

El diagnóstico rápido y certero del dengue es vital para la vigilancia epidemiológica, el tratamiento de los pacientes y las investigaciones. La infección por DENV se detecta mediante el aislamiento viral (para la caracterización de

serotipo y genotipo), la detección del ARN viral a través de la técnica de reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (RT-PCR, por sus siglas en inglés) y los ensayos inmunoenzimáticos sobre fase sólida, conocidos como ELISA de captura para la identificación de anticuerpos IgM e IgG y de antígenos, fundamentalmente. Para realizar el diagnóstico se deben de tomar en consideración varios factores, comenzando por la historia clínica del paciente, incluyendo viajes recientes a zonas endémicas, el inicio de los síntomas y el cuadro clínico. Para confirmar el diagnóstico se deberá de realizar pruebas de laboratorio, las cuales abarcan desde la respuesta inmunitaria del huésped debido al virus por medio de la medición de la IgM e IgG hasta el aislamiento del propio virus (en cultivos o detección directa del ARN genómico viral) y los productos virales (captura del antígeno de la glucoproteína no estructural 1 -NS1- o ELISA).<sup>(22)</sup> La disponibilidad de un test predictivo para dengue que sea simple, sensible y permita proveer rápido diagnóstico y tratamiento evitando hospitalizaciones innecesarias, ahorro de recursos y repetir pruebas de laboratorio, es necesario.<sup>(23)</sup>

Cabe destacar que las pruebas de laboratorio se realizan dependiendo del día después del inicio de la enfermedad. Antes del quinto día se recomienda utilizar pruebas como el aislamiento del virus en cultivo celular, la detección de ARN viral por pruebas como RT PCR o la captura del antígeno NS1 por medio de ELISA. Después del quinto día se debe de considerar utilizar ensayos serológicos para anticuerpos específicos, la IgM experimenta un aumento a partir de este día, con un pico en los días 10-14, y desaparece aproximadamente tres meses después. A los siete días en infecciones primarias se pueden encontrar bajas concentraciones de IgG anti-dengue, la cual va a ir lentamente en aumento y persiste de por vida. Si se tienen los medios estas pruebas no tienen que realizarse de forma aislada, también se pueden combinar para aumentar su especificidad y sensibilidad, una combinación puede ser la captura del antígeno NS1 junto con la IgM. <sup>(24-25)</sup> La IgM dengue puede resultar como falso positivo en

otras condiciones: malaria, otros flavivirus o enfermedades autoinmunes con factor reumatoideo positivo.<sup>(26-27)</sup>

El diagnóstico definitivo de dengue involucra desde la detección de anticuerpos, antígenos o ARN viral, hasta el aislamiento viral; sin embargo, cada método varía en cuanto a la sensibilidad, la especificidad, los costos y el tiempo para obtener un diagnóstico final. Es así, como los análisis que se basan en la respuesta inmune frente a la infección se han convertido en técnicas rutinarias, debido a la rápida obtención de los resultados y al bajo costo; sin embargo, están sujetas al aumento del título de anticuerpos, lo cual dependerá del estado inmunológico del paciente, de la fase de la enfermedad en la que se toma la muestra y si se trata de una infección primaria o de una secundaria. Adicionalmente, la posibilidad de generar falsos positivos por reacciones cruzadas con virus genéticamente relacionados es alta. En conclusión, aunque las técnicas inmunológicas como el ELISA son las más accesibles, las de mayor confianza son aquellas que permitan detectar el genoma (RT-PCR), los antígenos (pruebas rápidas) o la partícula viral completa (aislamiento viral). A pesar de la gran variedad de técnicas disponibles, no se puede concluir que haya una recomendada para todos los casos; sin embargo, sí se hace necesario disponer de pruebas para la detección del virus dengue que cada vez sean más sensibles y específicas, y como lo han indicado recientes estudios que evalúan diferentes alternativas inmunológicas, el uso combinado de pruebas que detecten antígenos virales junto con anticuerpos específicos tipo IgM pueden ser las técnicas de elección para diagnósticos rápidos. No obstante, es de importancia incluir algunas técnicas moleculares como opción de diagnóstico en aquellos casos donde la respuesta inmunológica del paciente no permita una detección serológica del virus.<sup>(28)</sup>

Utilizando como validación una cohorte de ocho países en tres continentes Robinson *et al*<sup>(29)</sup> identificaron set de 20 genes que predicen progresión a la forma grave de la enfermedad, su capacidad predictiva es independiente del virus, la edad del paciente y antecedentes genéticos, es aplicable en inmunosuprimidos y

embarazadas. En la cohorte colombiana,<sup>(30)</sup> el set de 20 genes mostró 100 % de sensibilidad y del 76-79 % de especificidad, sin embargo necesita ser validado en cohortes prospectivas a mayor escala. Estos estudios genéticos son costosos, su alta tecnología requiere equipamiento y personal altamente entrenado y requiere una plataforma de aplicación igualmente cara, no siendo viable para países pobres o en vías de desarrollo en los que la enfermedad es un problema de primer orden.<sup>(18)</sup>

## Tratamiento

No hay terapia antiviral disponible contra el virus del dengue. Se recomienda manejo de soporte y adecuado mantenimiento del volumen intravascular. Un diagnóstico temprano y un manejo clínico adecuado reducen la morbilidad y mortalidad asociada a este virus. Sin embargo, el metamizol y el paracetamol son recomendados para el control del dolor y fiebre. El uso de la aspirina y antiinflamatorios no esteroideos (AINES) deben ser evitados debido a complicaciones relacionados con el sangrado.<sup>(10)</sup> El plan de tratamiento está basado en la severidad de la infección, por lo cual se clasifican a los pacientes de acuerdo a la presentación clínica, (ver tabla 3).<sup>2-10</sup>

**Tabla 3-** Pilares del tratamiento según clasificación de gravedad

Grupo A:	Grupo B:	Grupo C:
Pueden ser manejados ambulatoriamente:	Requieren admisión hospitalaria:	Requieren intervención médica de emergencia:
<ul style="list-style-type: none"> <li>• No presentan signos de alarma.</li> <li>• Capaces de tolerar adecuado volumen de fluidos por vía oral.</li> <li>• Diuresis al menos una vez cada seis horas.</li> <li>• Conteo normal de hematocrito.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Desarrollo de signos de alarma.</li> <li>– Factores de riesgo coexistentes como: embarazo, extremos de la vida, obesidad, diabetes, enfermedad renal o enfermedad hemolítica.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>❖ Signos de alarma establecidos.</li> <li>❖ Depleción de plasma (con o sin choque).</li> <li>❖ Hemorragia severa.</li> <li>❖ Falla multiorgánica</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Apoyo familiar o social limitado.</li> <li>– Aumento del hematocrito o disminución rápida de conteo de plaquetas.</li> </ul>	
--	---	--

*Fuente:* Frantchez, Victoria, Fornelli, Richard, Sartori, Graciela Pérez, Arteta, Zaida, Cabrera, Susana, Sosa, Leonardo, & Medina, Julio. (2016). Dengue en adultos: diagnóstico, tratamiento y abordaje de situaciones especiales. Revista Médica del Uruguay, 32(1), 43-51. Consultado 15 de junio de 2022. Disponible en:

[http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1688-03902016000100006&lng=en&tlng=pt](http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-03902016000100006&lng=en&tlng=pt)

Investigaciones avanzadas en el rol de los mediadores inflamatorios en la patogénesis del dengue pueden ofrecer dianas terapéuticas novedosas múltiples. La proteína NS1 juega un papel fundamental en la patogénesis del dengue con la inducción de la hiperpermeabilidad endotelial, replicación del ARN y la evasión inmune; estimula citoquinas inflamatorias (interleucinas: IL-6, IL-10), otros mediadores (factor de necrosis tisular: TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , y IL-8) y mediadores no citoquímicos como los eicosanoides, leucotrienos y proteasas que más adelante median la fuga vascular; por lo que tratamientos que tengan como diana este mediador pueden tener grandes resultados.<sup>(31)</sup> Estudios en animales han demostrado la utilidad del mesilato de nafamostat, un inhibidor de la triptasa, que puede bloquear la fuga vascular inducida por el virus del dengue,<sup>(32)</sup> otro compuesto emergente el NITD 688 es un conocido inhibidor de la proteína NS4B del virus del dengue en sus cuatro serotipos y reduce la viremia en modelos preclínicos con animales.<sup>(33)</sup> Similarmente, terapias dirigidas al hospedero, como los inhibidores de la  $\alpha$ -glucosidasa que reducen la replicación *in vivo* del virus del dengue muestran resultados alentadores.<sup>(34)</sup> Estos estudios enfatizan la necesidad de continuar la investigación para avanzar en el desarrollo de nuevas dianas terapéuticas.

## Prevención

La emergencia o reemergencia del dengue a nivel mundial obedece a la combinación de micro y macrofactores determinantes, que favorecen la

presencia del insecto vector en el entorno, tales como el cambio climático, la escasa disponibilidad de agua para el consumo, el crecimiento poblacional sostenido, las intensas migraciones de áreas endémicas a zonas que no lo son, la persistencia de actividad epidémica en el interior del país y territorios limítrofes, la urbanización no controlada ni planificada, las viviendas inapropiadas en centros urbanos, la globalización (aumento del transporte de pasajeros y mercancías en viajes internacionales), el abandono o incumplimiento de programas de control vectorial, la incorrecta eliminación de residuos sólidos y líquidos, el uso creciente de envases no biodegradables en el medio y el inadecuado saneamiento ambiental, unidos a la todavía deficiente coordinación intersectorial y la escasa participación de organizaciones y pobladores, por considerar que todo lo relacionado con ese arbovirus constituye un problema a resolver por el sector de la salud.<sup>(35)</sup>

Los principios fundamentales para el control del vector y del dengue son la voluntad política (financiamiento, recursos humanos), mejoramiento de la infraestructura de salud y de los programas de control del vector, la coordinación intersectorial, la activa participación de la comunidad entre otros. Los ministerios de salud deben dirigir el control y establecer la vigilancia epidemiológica y entomológica así como las campañas para la educación de la comunidad. Es fundamental que la comunidad reconozca su responsabilidad en el control del dengue y al mismo tiempo lograr un cambio de conducta.<sup>(36)</sup> Resulta primordial eliminar los acúmulos de agua o renovarlos de forma sistemática, en zonas residenciales y de la vía pública, ya que estos son esenciales en la formación de criaderos del vector.

La vigilancia integrada (vigilancia ambiental, vectorial, clínico epidemiológica con soporte de laboratorio) unido a una estrategia de control del vector donde la participación de la comunidad y la participación intersectorial son cruciales es la estrategia actual propuesta por las principales organizaciones internacionales para el control efectivo del dengue.<sup>3</sup> Según Vilcarromero *et al*,<sup>(37)</sup> todavía persiste

por un lado una falta de empoderamiento de los habitantes en zonas de riesgo y, por otro, una insuficiente realización de actividades educativas comunicacionales para el control vectorial, toda vez que constantemente se observan criaderos de mosquitos en las viviendas y alrededores de estas, pues sus moradores aguardan “con paciencia” por el personal sanitario para que se ocupe de erradicarlos. Finalmente cabe destacar que la articulación con la Atención Primaria de la Salud es viable, representa la optimización de recursos al evitar la duplicación de acciones y permite obtener un mayor apoyo comunitario en la prevención y eliminación de los focos intra y extradomiciliarios, que continúan siendo más frecuentes de lo que cabría esperar a estas alturas.<sup>(38)</sup> En Cuba, donde existe la voluntad política para la erradicación del vector y desde la atención primaria se hace énfasis en la medicina preventiva,<sup>(39)</sup> se insiste en educar a la población en las medidas autofocales que se deben de realizar para eliminar los criaderos de mosquitos, para esto no solo se auxilia de la labor educativa de los médicos y enfermeras de la familia sino en el uso de spots televisivos y campañas audiovisuales.

### **Vacunación**

El desafío de desarrollar una vacuna está en poder proveer anticuerpos que protejan contra los cuatro serotipos y así evitar reacciones cruzadas en futuras infecciones.<sup>(40)</sup> La Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés) aprobó en mayo del 2019 el uso de *Dengvaxia*<sup>®</sup> una vacuna tetravalente para los cuatro serotipos de dengue, basada en el esqueleto de la vacuna de la fiebre amarilla para niños de entre nueve y 16 años de zonas endémicas y que hayan tenido una infección previa por el virus del dengue confirmada por laboratorio.<sup>(41)</sup> Esta vacuna ha sido aprobada para su uso en alrededor de 20 países.<sup>(3)</sup> Es actualmente la única vacuna con licencia, sin embargo han surgido serias preocupaciones en cuanto a su seguridad pues se ha demostrado un aumento en el riesgo de hospitalización de los “inmunizados” una vez entran en contacto con el virus.<sup>(42)</sup>



Al menos siete vacunas para el dengue están actualmente en distintas fases de ensayos clínicos, sin embargo en fase 3 solo se encuentran dos vacunas: TV003/TV005 y TAK-003 (DENVax), mostrando resultados prometedores.<sup>(43)</sup> La vacuna TV003/TV005 obtuvo la licencia para su uso del Instituto Butantan en Brasil para desarrollar allí su ensayo clínico,<sup>(44)</sup> la fase dos del ensayo demostró seguridad y una respuesta de anticuerpos inducida robusta y balanceada contra los cuatro serotipos de dengue, la fase tres que se está desarrollando actualmente no ha presentado resultados aún.<sup>(45)</sup>

En Cuba se han desarrollado investigaciones encaminadas a candidatos vacunales contra el virus del dengue, esfuerzos combinados entre el Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kouri" (IPK) y el Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología (CIGB) se han materializado en una vacuna tetravalente aun en fase preclínica.<sup>(46-47)</sup>

Una vacuna para el dengue, universal, segura y altamente efectiva es necesaria. Actualmente, según Jisang, Ju y Yong-Suk nos encontramos más cerca de esta vacuna ya que se han identificado los mecanismos moleculares y bioquímicos de la patogénesis del dengue que contribuyen a su empeoramiento, así mismo proponen la utilización de la plataforma de subunidades como opción más viable para el desarrollo de candidatos vacunales que la plataforma de vacunas con el virus vivo atenuado.<sup>(48)</sup> Cuando sean viables se sumaran a las medidas de prevención ya existentes contra el vector, reduciendo los índices de infestación y por tanto de mortalidad de la enfermedad.<sup>(18)</sup>

## Dengue y COVID-19

El doble problema COVID-19/dengue es un importante reto para la salud pública, especialmente para los países pobres o en desarrollo que han visto sobrecargadas las estructuras de sus sistemas sanitarios, obstáculos económicos y capacidad diagnóstica limitada.<sup>(49)</sup> Durante la pandemia de COVID-19 se ha observado un subregistro de casos de dengue; esto puede deberse a su solapamiento con otros procesos febriles y al propio aislamiento de los sujetos.<sup>(3)</sup>

Diagnósticos equivocados y coinfección son problemas a los que nos enfrentamos con estas dos enfermedades que presentan comportamiento similar clínico y de laboratorio. Casos de coinfección se reportaron en Singapur, Tailandia, Malasia, Brasil<sup>(50-51)</sup> y en Cuba se describen también.<sup>(52)</sup> Reactividad cruzada para la prueba de antígenos entre ambos virus, aunque poco probable, sucedió, fue reportada en pacientes COVID positivos en Singapur e Israel.<sup>(53)</sup>

Existen similitudes y diferencias entre ambos procesos que el personal de salud debe conocer a fin de realizar un adecuado diagnóstico diferencial. En sistemas de salud que enfrentan estas enfermedades de forma conjunta diversos estudios<sup>(54-55)</sup> señalan que la adherencia a algoritmos estrictos de triage para diferenciar estas enfermedades es necesaria para el control y prevención además que la posible coinfección debe ser descartada a conciencia. Sin embargo estas estrategias pueden no ser emuladas fácilmente de forma internacional por requerir recursos diagnósticos rápidos, por demás costosos en especial para COVID-19; diferenciar estas dos enfermedades clínicamente y con un panel básico puede resultar desafiante.<sup>(53)</sup>

El dengue tiene una fase febril de siete días como promedio mientras que el COVID-19 demora hasta 21 días en su fase de estado, el diagnóstico del dengue se puede hacer por PCR en su fase aguda o ser serológico en el periodo de convalecencia, el momento ideal para realizar PCR o test de antígeno contra el Sars-Cov 2 es a partir del quinto día e idealmente hasta el décimo.<sup>(56)</sup> En el sureste asiático y Suramérica ambos virus cocircularon, el 22 % de COVID-19 fue diagnosticado incorrectamente como dengue, complicando el manejo y tratamiento de ambas enfermedades, la estrategia seguida que mostró mejores resultados fue separar a los pacientes febriles en relación con riesgo epidemiológico inicial de tener una u otra enfermedad y realizar test rápido de COVID luego de la evaluación médica al ingreso.<sup>(55)</sup>

En adición, un dramático incremento de los casos de COVID ocasionó que aumentara el índice de ocupación hospitalaria limitando la accesibilidad a

cuidados hospitalarios de otras enfermedades incluídas el dengue. El retraso en el diagnóstico y tratamiento también contribuyó al aumento de la mortalidad por dengue en algunos países.<sup>(57)</sup> Luego de dos semanas de cuarentena, Malasia reportó una caída brusca de los casos de dengue seguido al poco tiempo de un incremento notable, con niveles más altos de incidencia que los pre-pandémicos, algo similar ocurrió en Singapur, Perú y Ecuador.<sup>(58)</sup> Esto se debió entre otras causas a la interrupción de las labores antivectoriales y de prevención de la transmisión, por lo que es esencial rescatar las medidas de control del vector que se emplearon pre-pandemia para mantener este en niveles bajos, aceptables o nulos.<sup>(33-59)</sup>

## Conclusiones

La fiebre del dengue tiene un alto impacto global principalmente en las regiones tropicales y subtropicales. La enfermedad produce una amplia gama de manifestaciones clínicas, las cuales pueden ir desde síntomas leves hasta la muerte si no se tiene la pericia diagnóstica a la hora de evaluar signos de alarma, es por esta razón que se hacen esfuerzos mundiales con campañas de prevención para evitar el contagio y la transmisión del virus. Existen nuevos medicamentos que tienen como diana distintos mediadores inflamatorios de la enfermedad y proteínas estructurales de superficie que aún se encuentran en fase de estudios en animales. Solo existe una vacuna contra el dengue relacionada con un aumento del riesgo de hospitalización en los pacientes inmunizados, al menos otras siete se encuentran en fases investigativas incluido un modelo cubano tetravalente. La pandemia por Covid-19 condicionó un subregistro de casos, además de provocar un aumento de la mortalidad por dengue en algunos países en relación con múltiples factores entre ellos la sobrecarga de los servicios de salud y la coinfección. Es esencial rescatar las medidas de control del vector que se emplearon pre-pandemia para mantener este en niveles bajos, aceptables o nulos.

## Referencias bibliográficas

1. Guzman MG, Harris E. Dengue. *The Lancet*. 2015;385(9966):453-465. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(14\)60572-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(14)60572-9)
2. Kularatne SAM. Dengue fever. *BMJ*. 2015:h4661. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.h4661>
3. Dengue y dengue grave. Organización Mundial de la Salud. 2022. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/dengue-and-severe-dengue>
4. Bhatt S. The global distribution and burden of dengue. *Nature*. 2013;496(7446): 504–507.
5. Messina JP, Brady OJ, Scott TW, Zou C, Pigott DM, Duda KA, et al. Global spread of dengue virus types: mapping the 70 year history. *Trends in Microbiology*. 2014;22(3):138-146. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tim.2013.12.011>
6. Salles TS, da Encarnação Sá-Guimarães T, de Alvarenga ESL, Guimarães-Ribeiro V, de Meneses MDF, de Castro-Salles PF, et al. History, epidemiology and diagnostics of dengue in the American and Brazilian contexts: a review. *Parasites & Vectors*. 2018;11(1). DOI: <https://doi.org/10.1186/s13071-018-2830-8>
7. Tamayo Escobar OE, García Olivera TM, Escobar Yéndez NV, González Rubio D, Castro Peraza O. La reemergencia del dengue: un gran desafío para el sistema sanitario latinoamericano y caribeño en pleno siglo XXI. *MEDISAN* [Internet]. 2019 Abr; 23( 2 ): 308-324. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1029-30192019000200308&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192019000200308&lng=es).
8. Balmaseda A, Hammond SN, Rocha C. Serotype-Specific Differences in Clinical Manifestations of Dengue. *Am J Trop. Med*. 2006;74(3).

9. Wilder-Smith A, Ooi E, Horstick O, Wills B. Dengue. The Lancet. 2019;393(10169):350-363. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(18\)32560-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(18)32560-1)
10. Pelaez O, Guzman MG, Mas Bermejo P. Control de un brote de dengue en La Habana y su repercusión posterior en la vigilancia clínico sero-epidemiológica. Rev Anal Acad Cien Cuba. 2017;7(2). Disponible en: <https://temas.sld.cu/dengue/2018/01/26/control-de-un-brote-de-dengue-en-la-habana-su-repercusion-posterior-en-la-vigilancia-clinico-sero-epidemiologica/>
11. Guzmán MG, Vázquez S, Álvarez M, Pelegrino JL, Ruiz Amores D, Martínez PA, et al. Vigilancia de laboratorio de dengue y otros arbovirus en Cuba, 1970-2017. Revista Cubana de Medicina Tropical. 2019;71(1).
12. Sasmono RT, Santoso MS, Pamai YWB, Yohan B, Afida AM, Denis D, et al. Distinct Dengue Disease Epidemiology, Clinical, and Diagnosis Features in Western, Central, and Eastern Regions of Indonesia, 2017–2019. Front Med (Lausanne). 2020;7:582235.
13. Anderson KB, Buddhari D, Srikiatkachorn A, Gromowski GD, Iamsirithaworn S, Weg AL, et al. An Innovative, Prospective, Hybrid Cohort-Cluster Study Design to Characterize Dengue Virus Transmission in Multigenerational Households in KamphaengPhet, Thailand. Am J Epidemiol. 2020;189(7):648–59. DOI: <https://doi.org/10.1093/aje/kwaa008> PMID: 31971570
14. Sayono S, Widoyono W, Sumanto D, Rokhani R. Impact of Dengue Surveillance Workers on Community Participation and Satisfaction of Dengue Virus Control Measures in Semarang Municipality, Indonesia: A Policy Breakthrough in Public Health Action. Osong Public Health Res Perspect. 2019; 10(6):376–84. DOI: <https://doi.org/10.24171/j.phrp.2019.10.6.08> PMID: 31897367
15. Martinez JD, Cardenas de la Garza JA, Cuellar-Barboza A. Going Viral. Zika, Chikungunya, and Dengue. DermatolClin. 37(2019):95-105. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.det.2018.07.008>

16. Baldi Mata G, Hernández Redondo S, Gómez López R. Actualización de la fiebre del dengue. *Revista Médica Sinergia*. 2020;5(1):e341.
17. Muller DA, Depelseñaire ACI, Young PR. Clinical and Laboratory Diagnosis of Dengue Virus Infection. *The Journal of Infectious Diseases*. 2017;215(suppl 2):S89-S95. DOI: <https://doi.org/10.1093/infdis/jiw649>
18. Lopez Santiso P, Robaina Castillo JI, Hernandez Garcia F, Sanyiso Ramos M: Comportamiento clínico-epidemiológico del dengue en Cuba. Una actualización necesaria. *UniMed*. 2017;13(1):44-64. Disponible en: <http://galeno.pri.sld.cu>
19. Rodríguez Salazar CA, Recalde Reyes DP, González MM, Padilla Sanabria L, Quintero Álvarez L, Gallego Gómez JC, et al. Manifestaciones clínicas y hallazgos de laboratorio de una serie de casos febriles agudos con diagnóstico presuntivo de infección por el virus dengue. Quindío (Colombia). *Infect [Internet]*. 2016 [citado 2019 Mar 27];20(2):[aprox. 9 p.]. Disponible en: [http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0123-93922016000200005&nrm=iso](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0123-93922016000200005&nrm=iso)
20. Martín-Hernández T, Cecilia León-Ramentol C, Betancourt-Bethencourt JA, Culay-Pérez A, Quesada-Leyva L, Nápoles-Jiménez NJ. Caracterización del comportamiento clínico y de laboratorio de pacientes con sospecha de dengue. *Archméd Camagüey*. 2020;24(3):e7246.
21. Clasificación Modificada de Gravedad del Dengue y otras definiciones clínicas. Organización Panamericana de Salud. 2020. Disponible en: <https://www.paho.org/es/documentos/clasificacion-modificada-gravedad-dengue-definiciones-clinicas>
22. Prada Arismendy J, Buitrago JA, Beltrán J, Chavarro OL, Castellanos JE. Evaluación del valor diagnóstico de la detección de NS1 en pacientes con dengue agudo. *Revista Salud Bosque*. 2015;2(1):7. DOI: <https://doi.org/10.18270/rsb.v2i1.82>

23. Wong PF, Wong LP, Abu Bakar S. Diagnosis of severe dengue: Challenges, needs and opportunities. *J Infect Public Health*. 2020;13(2):193–8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2019.07.012> PMID: 31405788
24. Frantchez V, Fornelli R, Sartori Pérez G, Arteta Z, Cabrera S, Sosa L, et al. Dengue en adultos: diagnóstico, tratamiento y abordaje de situaciones especiales. *Revista Médica del Uruguay*. 2016 [Citado 2022 Jun 15];32(1):43-51. Disponible en [http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1688-03902016000100006&lng=en&tlng=pt](http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-03902016000100006&lng=en&tlng=pt)
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*. 2022;39(4):434-41. DOI: <https://doi.org/10.17843/rpmesp.2022.394.11471>
26. Yan G, Lee CK, Lam LTM, Yan B, Chua YX, Lim AYN, et al. *Lancet Infect Dis*. 2020 May;20(5):536. doi: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30158-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30158-4)
27. 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*. 2020;20:210
28. Gutiérrez Ruiz L, Quintero Gil DC, Martínez Gutiérrez M. Actualización en diagnóstico del dengue: evolución de las técnicas y su aplicación real en la clínica. *Medicina & Laboratorio*. 2012;18(9-10).
29. Robinson M, Sweeney TE, Barouch-Bentov R, Sahoo MK, Kalesinskas L, Vallania F, et al. A 20-GeneSet Predictive of Progression to Severe Dengue. *Cell Rep*. 2019;26(5):1104–11.e4. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2019.01.033> PMID: 30699342
30. Robinson M, Einav S. Towards Predicting Progression to Severe Dengue. *Trends Microbiol*. 2020;28(6):478–86. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tim.2019.12.003> PMID: 31982232

31. Glasner DR, Puerta-Guardo H, Beatty PR, Harris E. The Good, the Bad, and the Shocking: The Multiple Roles of Dengue Virus Nonstructural Protein 1 in Protection and Pathogenesis. *Annu Rev Virol.* 2018;5(1):227–53. DOI: <https://doi.org/10.1146/annurev-virology-101416-041848> PMID: 30044715
32. Rathore AP, Mantri CK, Aman SA, Syenina A, Ooi J, Jagaraj CJ, et al. Dengue virus-elicited tryptase induces endothelial permeability and shock. *J Clin Invest.* 2019;129(10):4180–93. DOI: <https://doi.org/10.1172/JCI128426> PMID: 31265436
33. Moquin SA, Simon O, Karuna R, Lakshminarayana SB, Yokokawa F, Wang F, et al. NITD-688, a pan-serotype inhibitor of the dengue virus NS4B protein, shows favorable pharmacokinetics and efficacy in preclinical animal models. *Sci Transl Med.* 2021;13(579). DOI: <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.abb2181> PMID: 33536278
34. Neufeldt CJ, Cortese M, Acosta EG, Bartenschlager R. Rewiring cellular networks by members of the Flaviviridae family. *Nat Rev Microbiol.* 2018;16(3):125–42. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrmicro.2017.170> PMID: 29430005
35. Tamayo EOE, García OTM, Escobar YNV. La reemergencia del dengue: un gran desafío para el sistema sanitario latinoamericano y caribeño en pleno siglo XXI. *MediSan.* 2019;23(02):308-324. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1029-30192019000200308](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192019000200308)
36. Dengue Case Management. Centers for Disease Control and Prevention. 2021. Disponible en : [http://www.cdc.gov/dengue/resources/DENGUE-clinician-guide\\_508](http://www.cdc.gov/dengue/resources/DENGUE-clinician-guide_508)
37. Vilcarromero S, Casanova W, Ampuero JS, Ramal-Asayag C, Siles C, Díaz G, et al. Lecciones aprendidas en el control del *Aedes aegypti* para afrontar el dengue y la emergencia de chikungunya en Iquitos, Perú. *Rev Perú Med Exp Salud Públ.* 2015;32(1):23-34.



38. Escudero Támara E, Villareal Amaris G. Intervención educativa para el control del dengue en entornos familiares en una comunidad de Colombia. Rev Perú Med Exp Salud Pública. 2015;32(1):19-25.
39. Aparicio-Meneses LM, Hernández-Méndez O, Igarza-Varona R, Rafael-Cruz YM. Evaluación de una estrategia de intervención comunitaria para reducir el dengue. Rev. Med. Electrón. [Internet]. 2022 Feb; 44( 1 ): 56-68. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1684-18242022000100056&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1684-18242022000100056&lng=es).
40. Torres-Flores JM, Reyes-Sandoval A, Salazar MI. Dengue Vaccines: An Update. BioDrugs. 2022. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40259-022-00531-z> PMID: 35608749
41. First FDA-approved vaccine for the prevention of dengue disease in endemic regions. U.S Food & Drug Administration. 2019. Disponible en: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/first-fda-approved-vaccine-prevention-dengue-disease-endemic-regions>
42. Sridhar S, Luedtke A, Langevin E, Zhu M, Bonaparte M, Machabert T, et al. Effect of Dengue Serostatus on Dengue Vaccine Safety and Efficacy. N Engl J Med. 2018;379(4):327–40. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1800820>
43. Srisawat N, Thisyakorn U, Ismail Z, Rafiq K, Gubler DJ. World Dengue Day: A call for action. PLOS Neglected Tropical Diseases. 2022;16(8): e0010586. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0010586>
44. Kallas EG, Precioso AR, Palacios R, Thome´ B, Braga PE, Vanni T, et al. 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;20(7):839–50. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30023-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30023-2)
45. Durbin AP. Historical discourse on the development of the live attenuated tetravalent dengue vaccine candidate TV003/TV005. Curr Opin Virol. 2020;43:79–87. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.coviro.2020.09.005> PMID: 33164790

46. Cáceres P. Cuba trabaja en una vacuna contra el dengue. Boletín Noticioso Semanal. Instituto Finlay. 2013; 96. Disponible en: <https://www3.paho.org/cub/dmdocuments/SEL%20-%20SEL%20-%20%20096%20-%20160813.pdf>
47. Valdés Prado I, Gil L, Lazo L, Hermida L, Guillen G, Izquierdo A, et al. Esquemas de inmunización complementaria basados en la combinación de un formulación tetravalente de proteínas recombinantes y virus vivos atenuados: estrategia vacunal contra el dengue. An Acad Cien Cub. 2021;11(2). Disponible en: <http://www.revistaccuba.cu/index.php/revacc/article/view/822>
48. Jisang P, Ju K, Yong-Suk J. Current status and perspectives on vaccine development against dengue virus infection. Journal of Microbiology. 2022;60(3):247–254. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12275-022-1625-y>
49. Din M, Asghar M, Ali M. COVID-19 and dengue coepidemics: A double trouble for overburdened healthsystems in developing countries. J Med Virol. 2021;93(2):601–2. DOI: <https://doi.org/10.1002/jmv.26348> PMID: 32706408
50. Yan G, Lee CK, Lam LTM, Yan B, Chua YX, Lim AYN, et al. Covert COVID-19 and false-positive dengueserology in Singapore. Lancet Infect Dis. 2020;20(5):536. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30158-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30158-4) PMID: 32145189
51. Coinfección de las SARS-CoV 2 y Virus del Dengue: Reporte de Caso. Acta Medica Peruana. 2021 [2022 Jun 17];38(2). Disponible en: [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1728-59172021000200123](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1728-59172021000200123)
52. Valdes GJL, Valdes GEM, Solis CU, ET AL. Dengue, COVID-19 Y Gota, una asociación infrecuente. RevCub de Reu. 2020 [Citado 2022 Jun 17];22(Supl 1) Disponible en: <https://www.mediagraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=102685&idP=9626>
53. Lustig Y, Keler S, Kolodny R, Ben-Tal N, Atias-Varon D, Shlush E, et al. Potential Antigenic Cross-reactivity Between Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and Dengue Viruses. Clin Infect Dis.

2021;73(7):e2444–e9. DOI: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1207> PMID: 32797228

54. Cardona-Ospina JA, Arteaga-Livias K, Villamil-Gómez WE. Dengue and COVID-19, overlapping epidemics? An analysis from Colombia. *J Med Virol.* 2021; 93: 522–527. <https://doi.org/10.1002/jmv.26194>

55. Wee LE, Cherng BPZ, Conceicao EP, Goh KC, Wan WY, Ko KKK, Aung MK, Sim XYJ, Wijaya L, Ling ML, Venkatachalam I. Experience of a Tertiary Hospital in Singapore with Management of a Dual Outbreak of COVID-19 and Dengue. *Am J Trop Med Hyg.* 2020 Nov;103(5):2005-2011. doi: <https://10.4269/ajtmh.20-0703>.

56. Prapty CNBS, Rahmat R, Araf Y, Shounak SK, Noor-A-Afrin, Rahaman TI, Hosen MJ, Zheng C, Hossain MG. SARS-CoV-2 and dengue virus co-infection: Epidemiology, pathogenesis, diagnosis, treatment, and management. *Rev Med Virol.* 2023 Jan;33(1):e2340. doi: <https://10.1002/rmv.2340>.

57. Martínez Torres E, Sabatier García J: Dengue y COVID-19, semejanzas y diferencias. *Rev Cub de Ped.* 2020 [Citado 2022 Jun 17];92. Disponible en: <http://www.revpediatria.sld.cu/index.php/ped/article/view/1211>

58. Lim JT, Chew LZ, Choo ELW, Dickens BSL, Ong J, Aik J, et al. Increased Dengue Transmissions in Singapore Attributable to SARS-CoV-2 Social Distancing Measures. *J Infect Dis.* 2021;223(3):399–402. DOI: <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa619> PMID: 33000172

59. Daniel Reegan A, Rajiv Gandhi M, Cruz Asharaja A, Devi C, Shanthakumar SP. COVID-19 lockdown: impact assessment on Aedes larval indices, breeding habitats, effects on vector control programme and prevention of dengue outbreaks. *Heliyon.* 2020;6(10):e05181. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e05181> PMID: 33043162

60. Brady O, Wilder-Smith A. What Is the Impact of Lockdowns on Dengue? *Curr Infect Dis Rep.* 2021;23(2):2. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11908-020-00744-9> PMID: 33500682

### Conflicto de intereses

Los autores niegan conflicto de intereses.

### **Contribución de autoría**

Mónica Galindo Estévez: Conceptualización, análisis de la información, borrador inicial.

Carmen Adela Brito Portuondo: Análisis formal, edición inicial.

Karel Borroto Martínez: Curación de datos, edición final.