

# DENGUE

## GUIAS PARA EL DIAGNÓSTICO, TRATAMIENTO, PREVENCIÓN Y CONTROL



Nueva edición  
2009



Para la investigación sobre  
enfermedades de la pobreza  
UNICEF - PNUD - Banco Mundial - OMS



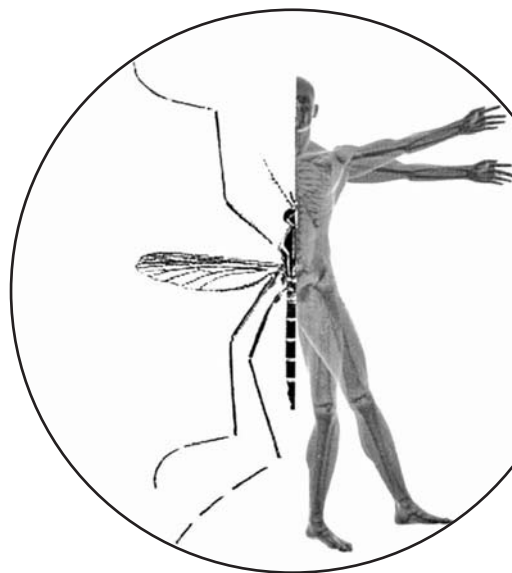
Organización Mundial  
de la Salud



La traduzione y la impresión fue financiada en parte por la cooperación italiana

# DENGUE

## GUIAS PARA EL DIAGNÓSTICO, TRATAMIENTO, PREVENCIÓN Y CONTROL



Nueva edición  
2009

Una publicación conjunta de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y el Programa Especial para Investigación y Capacitación en Enfermedades Tropicales (TDR)



Para la investigación sobre  
enfermedades de la pobreza

UNICEF - PNUD - Banco Mundial - OMS



Organización Mundial  
de la Salud

Edición Original en inglés

*Dengue Guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control*

© Una publicación conjunta de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y el Programa Especial para la Investigación y Capacitación de Enfermedades Tropicales (TDR)  
Reservados todos los derechos  
ISBN 978 92 4 154787 1

WHO/HTM/NTD/DEN/2009.1

La traducción, edición y publicación de la versión en español estuvo a cargo del Programa Regional de Dengue y de la Representación de Bolivia de la Organización Panamericana de la Salud, con la autorización expresa de la Organización Mundial de la Salud y el Programa Especial para la Investigación y Capacitación de Enfermedades Tropicales (TDR).

Catalogado por el Centro de Información y Documentación OPS/OMS Bolivia

Organización Panamericana de la Salud. Organización Mundial de la Salud  
Dengue: Guías para el diagnóstico, tratamiento, prevención y control  
La Paz, Bolivia. OPS/OMS, 2010

Depósito Legal: 4-1-2518-10  
ISBN: 978-99954-792-1-3

I Título

1. DENGUE^diag
2. DENGUE^terapa
3. DENGUE^prev
4. ENFERMEDADES ENDEMICAS^prev
5. TERAPIA DE LIQUIDOS
6. DIAGNOSTICO DIFERENCIAL
7. BROTES DE ENFERMEDAD^prev
8. CONTROL DEL MOSQUITO
9. DIRECTRICES
10. ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD

NLM - WC 528

Fecha de expiración: 2014

© Organización Mundial de la Salud 2009

Todos los derechos reservados las Publicaciones de la Organización Mundial de la Salud se pueden obtener en WHO Press, World Health Organization, 20 Avenue Appia, 1211 Geneva 27, Switzerland (tel.: +41 22 791 3264; fax: +41 22 791 4857; e-mail: bookorders@who.int). Las solicitudes para obtener permiso para reproducir o traducir publicaciones de la OMS – ya sea para venta o para distribución no comercial – deben estar dirigidas a WHO Press, a la dirección antes mencionada (fax: +41 22 791 4806; e-mail: permissions@who.int).

Las designaciones empleadas y la presentación del material en esta publicación no implican la expresión de ninguna opinión por parte de la Organización Mundial de la Salud en relación con el estatus legal de cualquier país, territorio, ciudad o área o de sus autoridades, fronteras o límites. Las líneas punteadas en los mapas representan líneas fronterizas aproximadas para las que todavía no se ha alcanzado un acuerdo final.

La mención de compañías específicas o de ciertos productos de fabricantes no implica que sean apoyados o recomendados por la Organización Mundial de la Salud preferentemente sobre otros de naturaleza similar que no sean mencionados. A excepción de errores y omisiones, los nombres propios de productos son identificados por letras mayúsculas iniciales.

La Organización Mundial de la Salud ha tomado todas las precauciones razonables para verificar la información contenida en esta publicación. Sin embargo, el material publicado está siendo distribuido sin ninguna clase de garantía expresa o implícita. La responsabilidad por la interpretación y uso de los materiales recae en el lector. La Organización Mundial de la Salud no será de ninguna manera responsable por daños que surjan de su uso.

Impreso en Bolivia

Cubierta y Diseño: P. Tissot WHO/HTM/NTD  
Corrección de estilo: Carlos Arturo Hernández  
Revisión general: Marco Fidel Suárez

# CONTENIDO

Prefacio  
Metodología  
Reconocimientos  
Abreviaturas

## Capítulo 1 Epidemiología, carga de la enfermedad y transmisión

- 1.1 Epidemiología del dengue
- 1.2 Carga de la enfermedad
- 1.3 Dengue en viajes internacionales
- 1.4 Transmisión
- 1.5 Referencias

## Capítulo 2. Manejo clínico y prestación de servicios clínicos

- 2.1 Panorama general
- 2.2 Prestación de servicios clínicos y manejo de casos
- 2.3 Recomendaciones para el tratamiento
- 2.4 Referencias

## Capítulo 3 Manejo de vectores y prestación de servicios para el control de vectores

- 3.1 Panorama general
- 3.2 Métodos del control de vectores
- 3.3 Aplicación de intervenciones para el control de vectores
- 3.4 Referencias

## Capítulo 4 Diagnóstico de laboratorio y pruebas diagnósticas

- 4.1 Panorama general
- 4.2 Consideraciones en la escogencia de los métodos de diagnóstico
- 4.3 Métodos actuales para el diagnóstico del dengue
- 4.4 Desarrollo futuro de las pruebas
- 4.5 Aseguramiento de calidad
- 4.6 Asuntos de bioseguridad
- 4.7 Organización de los servicios de laboratorio
- 4.8 Referencias

## Capítulo 5 Vigilancia, preparación y respuesta ante emergencias

- 5.1 Panorama general
- 5.2 Vigilancia del dengue
- 5.3 Planificación para la preparación y respuesta ante el dengue
- 5.4 Evaluación del programa
- 5.5 Referencias

## Capítulo 6 Nuevas vías

- 6.1 Panorama general
- 6.2 Vacunas contra el dengue
- 6.3 Medicamentos antivirales contra el dengue
- 6.4 Referencias





## PRÓLOGO DE LA ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD A LA EDICIÓN EN ESPAÑOL

La Organización Panamericana de la Salud (OPS) se complace en presentar la edición en español del documento "Dengue guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control" publicado por la Organización Mundial de la Salud y el TDR (for Research on Diseases of Poverty) en noviembre de 2009.

La edición original fue el resultado de una convocatoria a nivel mundial de los especialistas en los tópicos relacionados con el dengue, entre ellos: epidemiología, carga de la enfermedad y transmisión; manejo clínico y prestación de servicios clínicos; manejo de vectores y dotación de servicios para el control de vectores; diagnóstico de laboratorio y pruebas diagnósticas; vigilancia, preparación y respuesta ante emergencias y nuevas vías.

La traducción al español ha sido una iniciativa del Programa Regional de Dengue de la OPS que contó con la asistencia de la oficina de OPS/OMS de Bolivia, especialmente la colaboración del Dr. Marco F. Suarez. Manifestamos nuestros agradecimientos a la OMS y al TDR por haber permitido la traducción al español para su difusión en los países de la región de las Américas.

Nos enorgullecemos al poner a la disposición de los países de la región un manual que muestra en conjunto los diversos componentes del complejo manejo del dengue. El desafío que enfrenta cada país es adaptarlas a su situación particular con el fin de definir el manejo apropiado del dengue en los periodos interepidémicos y en las epidemias, dado que constituyen una emergencia que pone a prueba el funcionamiento del sector de la salud. Las epidemias de dengue en las Américas se han convertido en un indicador que refleja certeramente el desempeño del sector salud.

Esperamos que las presentes guías constituyan un aporte útil e importante para las autoridades de salud de los países endémicos cuya responsabilidad continúa siendo la disminución de la morbilidad y de la mortalidad por esta enfermedad en la región.

Finalmente queremos expresar nuestro agradecimiento a la cooperación italiana en Bolivia quienes financiaron en parte la traducción e impresión de esta obra.

Dr. Jose Luis San Martín  
Programa Regional de Dengue  
Organización Panamericana de la Salud/ Organización Mundial de la Salud  
San José, Costa Rica







## PREFACIO

Desde que la Organización Mundial de la Salud (OMS) publicó en 1997 la segunda edición de Fiebre hemorrágica por dengue: diagnóstico, tratamiento, prevención y control, la magnitud del problema del dengue ha aumentado considerablemente y se ha extendido geográficamente a muchas áreas que no habían sido afectadas anteriormente. Fue entonces, y continúa siendo hasta el presente, la enfermedad viral más importante de los seres humanos, transmitida por artrópodos.

Las actividades emprendidas por la OMS en relación con el dengue han estado más recientemente guiadas a nivel mundial por las políticas consignadas en la resolución WHA455.17 de la Asamblea Mundial de la Salud (adoptada por la quincuagésima quinta Asamblea Mundial de la Salud en 2002) y al nivel regional mediante la resolución CE140.R17 de la Conferencia Panamericana de la Salud (2007), resolución WPR/RC59.R6 del Comité Regional de la OMS para el Pacífico Occidental (2008) y la resolución SEA/RC61/R5 del Comité Regional de la OMS para Asia Suroriental (2008).

La nueva publicación ha sido producida para que los profesionales de la salud, el personal de laboratorio, el personal involucrado en el control de vectores y otros trabajadores de la salud pública tengan amplio acceso a una fuente de información concisa de la relevancia mundial del dengue. Las guías proporcionan información práctica actualizada sobre el manejo clínico y la atención prestada por los servicios de salud; manejo de vectores y suministro de servicios para el control de vectores; el diagnóstico de laboratorio y las pruebas diagnósticas; y la vigilancia, preparación y respuesta ante emergencias. Mirando hacia el futuro, también se describen algunas indicaciones de nuevas y prometedoras vías de investigación. En otras fuentes de la OMS y otros sitios existe la disponibilidad de una guía específica más detallada de las diferentes áreas relacionadas con el dengue, algunas de las cuales son citadas en las referencias.

Las contribuciones y revisiones de muchos expertos tanto dentro de la OMS como fuera de ella han facilitado la preparación de esta publicación a través de procesos de consulta y revisión por pares. Agradecemos a todos los colaboradores y proporcionamos una lista de ellos bajo "Reconocimientos". Estas guías son el resultado de la colaboración entre el Departamento de Control de Enfermedades Tropicales Desatendidas de la OMS, el Departamento de Alerta y Respuesta ante Epidemias y Pandemias de la OMS, y el Programa Especial para Investigación y Capacitación en Enfermedades Tropicales.

Esta publicación tiene la finalidad de contribuir a la prevención y control de la morbilidad y la mortalidad asociadas con el dengue y servir como fuente perentoria de referencia para los trabajadores e investigadores de la salud. Estas guías no tienen la finalidad de reemplazar las directrices nacionales, sino de ayudar al desarrollo de las normas nacionales o regionales. Se espera que permanezcan válidas por cinco años (hasta 2014), aunque los hallazgos en la investigación pudieran cambiar su validez, ya que hay muchos aspectos de la prevención y control del dengue que están siendo actualmente investigados en una variedad de estudios. Las guías contienen la información más actualizada disponible al momento de la redacción de este documento. Sin embargo, los resultados de los estudios están siendo publicados regularmente y se deben tener en cuenta. Para abordar este desafío, la guía también se encuentra disponible en el Internet y la OMS la actualizará periódicamente.



## METODOLOGÍA

Estas guías fueron escritas usando la siguiente metodología:

### 1. Equipo de redacción

Cada capítulo fue asignado a un coordinador de la OMS y, por lo menos, a un redactor principal no relacionado con la OMS. Los redactores principales no relacionados con la OMS recibieron un pago módico por su trabajo. Se obtuvieron declaraciones de interés de todos los redactores principales y no se declaró ningún conflicto de interés. Los redactores principales fueron escogidos por sus conocimientos teóricos y experiencia práctica en el campo y su voluntad para emprender el trabajo.

Teniendo en cuenta que esta guía tiene un amplio alcance en todos los aspectos de prevención y control del dengue, los redactores principales fueron seleccionados por su experiencia técnica en las áreas de epidemiología, patogénesis y transmisión, aspectos clínicos, control de vectores, aspectos de laboratorio, vigilancia y respuesta, y elaboración de medicamentos y vacunas.

### 2. Revisión por pares

Todos los capítulos fueron sometidos a la revisión por pares. Los grupos de revisión por pares fueron determinados por el coordinador de la OMS y los redactores principales no relacionados con la OMS de cada capítulo. Los grupos consistían en cinco o más revisores pares, quienes no recibieron remuneración por su trabajo. Se obtuvieron declaraciones de conflictos de interés de todos los revisores pares. Para aquellos revisores pares que tenían posibles conflictos de intereses, los intereses se declaran a continuación<sup>1</sup>.

El proceso de llegar a un acuerdo sobre asuntos en disputa fue diferente para cada capítulo. Para los capítulos 1, 3, 4 y 6, se discutieron electrónicamente los comentarios de los revisores pares dentro del grupo. El Capítulo 2 tenía un grupo más numeroso cuyos miembros se reunieron para una discusión de consenso de grupo. El Capítulo 5 requirió extensa discusión, pero se llegó a consenso sin una reunión de consenso de grupo. Todos los grupos alcanzaron un acuerdo sobre el contenido del capítulo.

### 3. Uso de evidencia

En cada capítulo se documentan los ítems que (1) proporcionan nuevos datos, (2) desafían las prácticas actuales, (3) describen la investigación continua y (4) reflejan los acontecimientos clave en el conocimiento sobre la prevención y control del dengue.

Se le dio prioridad a las revisiones sistemáticas cuando estaban disponibles. Los equipos de redacción realizaron búsquedas adicionales de literatura cuando se identificaron bajo los ítems 1 a 3, y bajo el ítem 4 se agregaron las referencias de recopilaciones personales de expertos cuando era apropiado. Los equipos de redacción se refirieron a los ítems bajo 1-4 en el texto y se agregaron las listas de referencia al final de cada capítulo.

---

<sup>1</sup> Intereses declarados:

Capítulo 1. Dra Anne Wilder Smith: Investigadora principal en los ensayos para la vacuna contra el dengue, iniciados en 2009.

Capítulo 4. Dra Mary Jane Cardoso: Accionista y directora de la compañía que desarrolla las pruebas de diagnóstico del dengue.

Capítulo 6. Dr Robert Edelman: Consultor para la compañía involucrada en la investigación de la vacuna contra el dengue.

## RECONOCIMIENTOS

Esta nueva edición de las guías del dengue no hubiera sido posible sin la iniciativa, experiencia práctica de muchos años de trabajo en el dengue y la contribución en la redacción del Dr Michael B. Nathan, ahora retirado de la Organización Mundial de la Salud (OMS).

El Dr Axel Kroeger del Programa Especial para Investigación y Capacitación en Enfermedades Tropicales (OMS/TDR) contribuyó igualmente en todas las partes de las guías.

El Dr John Ehrenberg, Dr Chusak Prasittisuk y el Dr Jose Luis San Martin, como asesores regionales de la OMS sobre el dengue, contribuyeron con su experiencia única a todos los capítulos.

El Dra Renu Dayal Drager (OMS) y el Dr Jeremy Farrar (the Wellcome Trust) contribuyeron en varios capítulos con su asesoría técnica.

El Dr Raman Velayudhan (OMS) coordinó la finalización y publicación de la guía y proporcionó asesoría en todos los capítulos.

El Dr Olaf Horstick (OMS/TDR) estructuró la base de evidencia, contribuyó en todos los capítulos y colaboró en la finalización de la guía.

Nuestro agradecimiento especial al equipo editorial de la Sra Karen Ciceri y el Sr Patrick Tissot en la OMS.

Las siguientes personas contribuyeron a los capítulos como redactores principales, asesores y revisores:

### Capítulo 1

Redactores principales: Dr Michael B. Nathan, Dra Renu Dayal-Drager, Dra María Guzman.

Asesores y revisores pares: Dra Olivia Brathwaite, Dr Scott Halstead, Dr Anand Joshi, Dr Romeo Montoya, Dr Cameron Simmons, Dr Thomas Jaenisch, Dra Annelies Wilder-Smith, Dra Mary Wilson.

### Capítulo 2

Redactores principales: Dra Jacqueline Deen, Dra Lucy Lum, Dr Eric Martínez, Dr Iian Huat Tan.

Asesores y revisores pares: Dr Jeremy Farrar, Dr Ivo Castelo Branco, Dr Efren Dimaano, Dra Eva Harris, Dr Nguyen Hung, Dra Ida Safitri Laksono, Dr Jose Martinez, Dr Ernesto Benjamín Pleites, Dr Rivaldo Venancio, Dr Elci Villegas, Dr Martín Weber, Dra Bridget Wills.

### Capítulo 3

Redactores principales: Dr Philip McCall, Dra Linda Lloyd, Dr Michael B. Nathan. Asesores y revisores pares: Dr Satish Appoo, Dr Roberto Barrera, Dr Robert Bos, Dr Mohammadu Kabir Cham, Dr Gary G. Clark, Dr Christian Frederickson, Dr Vu Sinh Nam, Dr Chang Moh Seng, Dr Tom W. Scott, Dr Indra Vithyalingam, Dr Rajpal Yadav, Dr André Yebakima, Dr Raman Velayudhan, Dr Morteza Zaim.



#### Capítulo 4

Redactores principales: Dr Philippe Buchy, Dra Rosanna Peeling.  
Asesores y revisores pares: Dr Harvey Artsob, Dra Jane Cardoso, Dra Renu Dayal-Drager, Dr Duane Gubler, Dra Maria Guzman, Dra Elizabeth Hunsperger, Dra Lucy Lum, Dr Eric Martinez, Dr Jose Pelegrino, Dra Susana Vazquez.

#### Capítulo 5

Redactores principales: Dr Duane Gubler, Dr Gary G. Clark, Dra Renu Dayal-Drager, Dr Dana Focks, Dr Axel Kroeger, Dra Angela Merianos, Dra Cathy Roth.  
Asesores y revisores pares: Dr Pierre Formenty, Dr Reinhard Junghecker, Dra Dominique Legros, Dra Silvia Runge-Ranzinger, Dr José Rigau-Pérez.

#### Capítulo 6

Redactores principales: Dra Eva Harris, Dr Joachim Hombach, Dr Janis Iazdins-Held.  
Asesores y revisores pares: Dr Bruno Canard, Dra Anne Durbin, Dr Robert Edelman, Dra Maria Guzman, Dr John Roehrig, Dr Subhash Vasudevan.

## ABREVIATURAS

AIACC	Assessments of Impacts and Adaptations to Climate Change (Evaluaciones de los impactos y adaptaciones al cambio climático)
a.i.	active ingredient (ingrediente activo)
ALT	alanina aminotransferasa
ADN	ácido desoxirribonucleico
AINE	medicamentos antiinflamatorios no esteroideos
ARN	ácido ribonucleico
AST	aspartato aminotransferasa
BSL	biosafety level (nivel de bioseguridad)
Bti	Bacillus thuringiensis serovar israelensis
CAP	conocimientos, actitudes y prácticas
COMBI	Communication for Behavioural Impact (Comunicación para el Impacto Conductual)
DDT	di-cloro-difenil-tricloroetano
DALY	Disability-Adjusted Life Years (años de vida ajustados por discapacidad)
DE	desviación estándar
DEET	dietil-meta-toluamida
DEN	dengue
EGI-dengue	Estrategia de Gestión Integrada para la Prevención y Control del Dengue
ELISA	Enzyme-linked Immunosorbent Assay (prueba de ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas)
E/M	antígeno de envoltura/membrana
FD	fiebre por dengue
FHD	fiebre hemorrágica por dengue
GOARN	Global Outbreak Alert and Response Network (Red Mundial de Alerta y Respuesta a Brotes)
GPS	Global Positioning System (Sistema de Posicionamiento Global)
IgG	inmunoglobulina G
IgM	inmunoglobulina M
IH	inhibición de la hemaglutinación
IR3535	3-[N-acetil-N-butil]-éster etílico del ácido aminopropiónico
MAC-ELISA	M Antibody Capture Enzyme-linked Immunosorbent Assay (prueba de ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas de captura de anticuerpos)
NAAT	Nucleic Acid Amplification Test (prueba de amplificación del ácido nucleico)
NASBA	Nucleic Acid Sequence-Based Amplification (amplificación basada en la secuencia del ácido nucleico)
NS1	Nonstructural Protein 1 (proteína no estructural 1)
OMS	Organización Mundial de la Salud
ONG	organización no gubernamental
OPS	Organización Panamericana de la Salud
PCR	Polymerase Chain Reaction (reacción en cadena de la polimerasa)
PDVI	Paediatric Dengue Vaccine Initiative (Iniciativa para una Vacuna Pediátrica contra el Dengue)
PRNT	Plaque Reduction Neutralization Test (prueba de neutralización por reducción de placas)
RSI	Reglamento Sanitario Internacional
RT-PCR	Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction (Transcripción Inversa-Reacción en Cadena de la Polimerasa)



SCD	síndrome de choque por dengue
SIG	Sistema de Información Geográfica
SRO	sales de rehidratación oral
TDR	Programa Especial para la Investigación y Capacitación en Enfermedades Tropicales
VHC	virus de la hepatitis C
VIH/SIDA	virus de inmunodeficiencia humana/síndrome de inmunodeficiencia adquirido
VPN	valor predictivo negativo
VPP	valor predictivo positivo

# CAPÍTULO 1

## EPIDEMIOLOGÍA, CARGA DE LA ENFERMEDAD Y TRANSMISIÓN



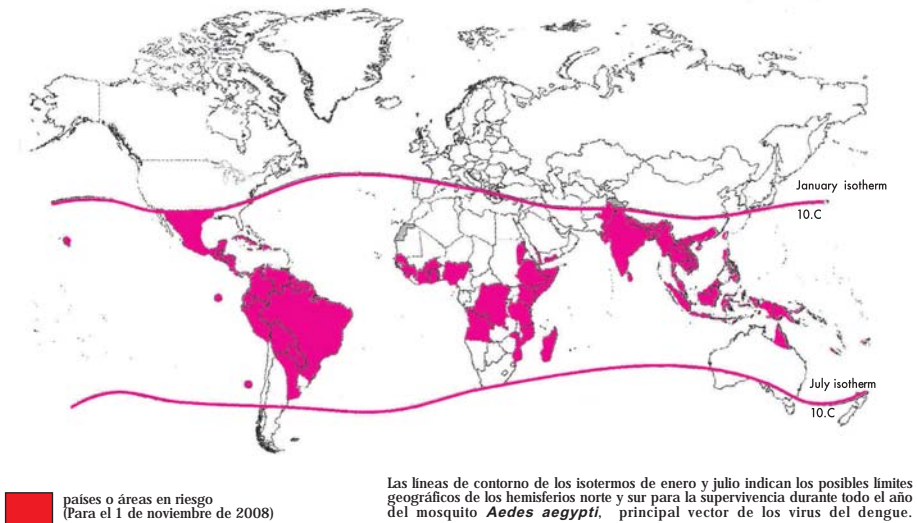


# CAPÍTULO 1. EPIDEMIOLOGÍA, CARGA DE LA ENFERMEDAD Y TRANSMISIÓN

## 1.1 EPIDEMIOLOGÍA DEL DENGUE

El dengue es la enfermedad viral transmitida por mosquito de más rápida propagación en el mundo. En los últimos 50 años, su incidencia ha aumentado 30 veces con la creciente expansión geográfica hacia nuevos países y, en la actual década, de áreas urbanas a rurales (figura 1.1). Anualmente ocurre un estimado de 50 millones de infecciones por dengue (figura 1.2) y, aproximadamente, 2,5 mil millones de personas viven en países con dengue endémico (1). La resolución WHA55.17 de la Asamblea Mundial de la Salud de 2002 (2) instó a un mayor compromiso con el dengue por parte de la OMS y sus Estados Miembro. De especial importancia es la resolución WHA58.3 de la Asamblea Mundial de la Salud de 2005, sobre la revisión del Reglamento Sanitario Internacional (RSI) (3), que incluye el dengue como ejemplo de una enfermedad que puede constituir una emergencia de salud pública de interés internacional con implicaciones para la seguridad sanitaria, debido a la necesidad de interrumpir la infección y la rápida propagación de la epidemia más allá de las fronteras nacionales.

Figura 1.1 Países/áreas en riesgo de transmisión del dengue, 2008



Los límites y nombres mostrados y las designaciones empleadas no implican la expresión de ninguna opinión por parte de la Organización Mundial de la Salud en relación con el estatus legal de cualquier país, territorio, ciudad o área o de sus autoridades, fronteras o límites. Las líneas punteadas en los mapas representan líneas fronteras aproximadas para las que todavía no se ha alcanzado un acuerdo final.

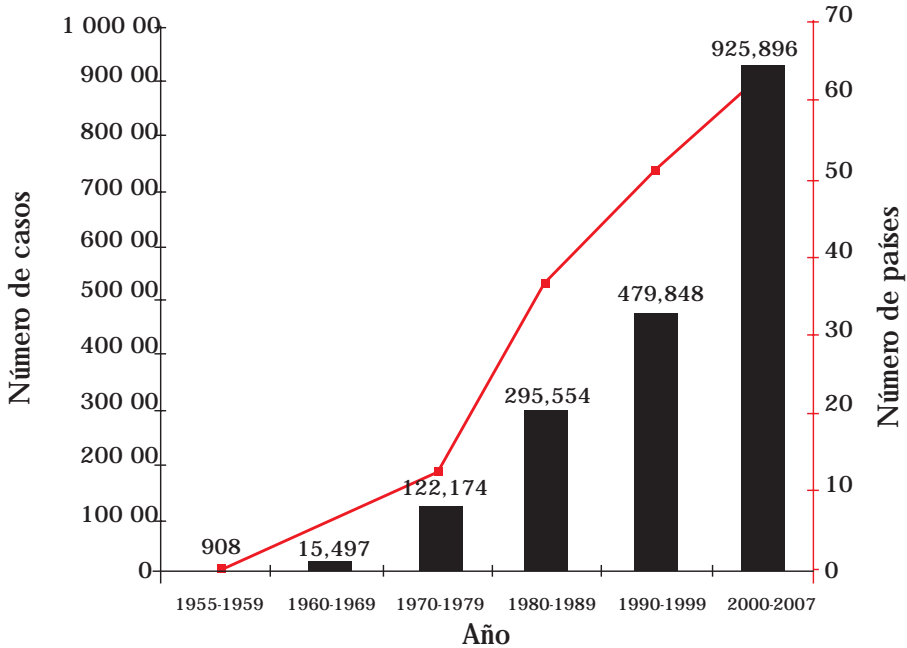
Fuente de Datos: Mapa de la Organización Mundial de la Salud  
Producción: Información de Salud Pública y Sistemas de Información Geográfica (SIG).



**Organización Mundial de la Salud**

© World Health Organization 2008

Figura 1.2 Número promedio anual de casos de fiebre por dengue (FD) y fiebre hemorrágica por dengue (FHD) reportados a la OMS y de los países que reportan dengue, 1955–2007



Las siguientes secciones brindan un panorama general de la epidemiología y de la carga de la enfermedad en las diferentes regiones de la OMS. Todos los datos son de informes de países de las oficinas regionales de la OMS, a menos que hagan referencia a una fuente diferente.

### 1.1.1 Dengue en Asia y el Pacífico

Unos 1.800 millones de personas, más del 70% de la población en riesgo de dengue a escala mundial, viven en Estados Miembro de la región de Asia Suroriental y de la región del Pacífico occidental de la OMS, las cuales aportan cerca del 75% de la actual carga mundial de la enfermedad debidas al dengue. El Plan Estratégico para el Dengue en la región del Asia Pacífico para ambas regiones (2008-2015) ha sido preparado en consulta con los países que son miembros y socios para el desarrollo, en respuesta a la creciente amenaza del dengue, el cual se está propagando a nuevas áreas geográficas y causando elevada mortalidad durante la primera fase de los brotes. El plan estratégico está dirigido a ayudar a los países a revertir la creciente tendencia del dengue, mejorando su preparación para detectar, caracterizar y contener rápidamente los brotes, y para detener la propagación hacia nuevas áreas.

### 1.1.1.1 Dengue en la región de Asia Suroriental de la OMS

Desde el año 2000, el dengue epidémico se ha propagado a nuevas áreas y ha aumentado en las áreas ya afectadas de la región. En 2003, ocho países - Bangladesh, India, Indonesia, Maldivas, Myanmar, Sri Lanka, Tailandia y Timor-Leste- reportaron casos de dengue. En 2004, Bután reportó el primer brote de dengue del país. En 2005, la Red Global de Alerta y Respuesta ante Brotes (GOARN) de la OMS respondió a un brote con una elevada tasa de letalidad (3,55%) en Timor-Leste. En noviembre de 2006, Nepal reportó por primera vez casos de dengue autóctono. La República Popular Democrática de Corea es el único país de la Región Suroriental que no tiene reportes de dengue autóctono.

Los países de la región han sido divididos en cuatro zonas climáticas distintas con diferente potencial de transmisión de dengue. El dengue epidémico es un importante problema de salud pública en Indonesia, Myanmar, Sri Lanka, Tailandia y Timor-Leste, países que se encuentran en la zona tropical de monzones y ecuatorial donde el *Aedes aegypti* está ampliamente diseminado tanto en áreas urbanas como rurales, donde están circulando múltiples serotipos del virus y donde el dengue es una de las principales causas de hospitalización y muerte en niños. La frecuencia de las epidemias cíclicas va en aumento y se está produciendo una expansión geográfica en Bangladesh, India y Maldivas, países en la zona climática caduca -seca o húmeda- con múltiples serotipos del virus en circulación. Durante los últimos cuatro años, la actividad epidémica del dengue se ha propagado a Bután y Nepal en las laderas por debajo del Himalaya.

Las tasas de letalidad notificadas en la región son del 1%, aproximadamente, pero en India, Indonesia y Myanmar, los brotes focales lejos de las áreas urbanas han notificado tasas de letalidad del 3% al 5%.

En Indonesia, donde más del 35% de la población vive en áreas urbanas, se reportaron 150.000 casos en 2007 (la cifra más alta registrada), con más de 25.000 casos reportados tanto en Yakarta como en Java Occidental. La tasa de letalidad fue del 1% aproximadamente.

En el año 2007, los estados/divisiones de Myanmar que reportaron el mayor número de casos fueron: Ayayawaddy, Kayin, Magway, Mandalay, Mon, Rakhine, Sagaing, Tanintharyi y Yangon. Myanmar reportó 9.578 casos entre enero y septiembre de 2007. La tasa de letalidad en Myanmar fue ligeramente superior a 1%.

Todas las cuatro regiones de Tailandia, norte, central, nororiental y sur han reportado casos de dengue. En junio de 2007, se notificaron brotes en las provincias de Trat, Bangkok, Chiangrai, Phetchabun, Phitsanulok, Khamkaeng Phet, Nakhon Sawan y Phit Chit. Se reportaron 58.836 casos entre enero y noviembre de 2007. La tasa de letalidad en Tailandia fue menor a 0,2%.

La prevención y el control del dengue se implementarán mediante la Estrategia Birregional del Dengue (2008-2015) de las regiones de Asia Suroriental y Pacífico Occidental de la OMS. Esta consiste en seis elementos: (i) vigilancia del dengue, (ii) manejo de casos, (iii) respuesta a brotes, (iv) manejo integrado de vectores, (v) movilización social y comunicación del dengue, e (vi) investigación del dengue (una combinación de investigación formativa y operativa). La estrategia fue avalada por la resolución SEA/RC61/R5 del Comité Regional de la OMS para Asia Suroriental en 2008 (4).

### 1.1.1.2 Dengue en la Región del Pacífico Occidental de la OMS

El dengue ha emergido como un grave problema de salud pública en la Región del Pacífico Occidental (5). Desde la última importante pandemia en 1998, la epidemia ha vuelto a presentarse en gran parte del área. La falta de notificación sigue siendo uno de los desafíos más importantes en la prevención y control del dengue.

Entre 2001 y 2008, se notificaron 1'020.333 casos en Camboya, Malasia, Filipinas y Viet Nam, los cuatro países en la Región del Pacífico Occidental con las mayores cifras de casos y muertes. La suma de muertes de estos cuatro países fue de 4.798 (informes oficiales del país). En comparación con otros países de la misma región, el número de casos y muertes seguía siendo el más alto en Camboya y las Filipinas, en 2008. En general, el manejo de casos ha mejorado en la Región del Pacífico Occidental, lo que ha dado lugar a una disminución de las tasas de letalidad.

El dengue también se ha propagado a todos los países y áreas de las islas del Pacífico. Entre 2001 y 2008, los seis países y áreas más afectadas de las islas del Pacífico fueron: Polinesia Francesa (35.869 casos), Nueva Caledonia (6.836 casos), Islas Cook (3.735 casos), Samoa Americana (1.816 casos), Palaos (1.108 casos) y los Estados Federales de Micronesia (664 casos). La cifra total de muertes en los seis países de la isla fue de 34 (informes oficiales del país). Aunque Kiribati no ha presentado informes oficiales a la OMS, el país sí experimentó un brote de dengue en 2008 y reportó 837 casos, lo cual provocó una gran preocupación a las autoridades nacionales y a algunos de los otros países de la región.

Históricamente, el dengue se ha presentado en poblaciones urbanas y periurbanas donde la alta densidad de población facilita la transmisión. Sin embargo, la aparición de recientes brotes, como se vio en Camboya en 2007, sugiere que ahora están ocurriendo en áreas rurales.

La implementación de la Estrategia Birregional del Dengue para Asia y el Pacífico (2008-2015) es una prioridad luego de que fuera avalada por la resolución WPR/RC59.R6 de 2008 del Comité Regional de la OMS para el Pacífico Occidental (6).

### 1.1.2 Dengue en las Américas

La interrupción de la transmisión del dengue en gran parte de la Región de las Américas de la OMS, fue el resultado de la campaña de erradicación del *Ae. aegypti* en dicha zona, principalmente durante la década de 1960 y principios de la década de 1970. Sin embargo, no se mantuvieron las medidas de vigilancia y control del vector, y hubo reinfestaciones subsiguientes del mosquito, seguidas de brotes en el Caribe, en América Central y América del Sur (7). Desde entonces, la fiebre del dengue se ha propagado con brotes cíclicos que ocurren cada 3 a 5 años. El mayor brote ocurrió en 2002 en el que se notificaron más de un millón de casos.

De 2001 a 2007, más de 30 países de las Américas notificaron un total de 4'332.731 casos de dengue (8). El número de casos de fiebre hemorrágica por dengue (FHD) en el mismo período fue de 106.037. El número total de muertes por

dengue de 2001 a 2007 fue de 1.299, con una tasa de letalidad por la forma hemorrágica de 1,2%. Los cuatro serotipos del virus del dengue (DEN-1, DEN-2, DEN-3 y DEN-4) circulan en la región. En Barbados, Colombia, República Dominicana, El Salvador, Guatemala, Guyana Francesa, México, Perú, Puerto Rico y Venezuela, se identificaron simultáneamente los cuatro serotipos en un año durante este período.

Por subregión de las Américas, el dengue está caracterizado según se describe a continuación. Todos los datos son de la Organización Panamericana de la Salud (OPS) (8).

#### Países del Cono Sur

Argentina, Brasil, Chile, Paraguay y Uruguay están ubicados en esta subregión. En el período comprendido entre 2001 y 2007, 64,6% (2'798.601) de todos los casos de dengue en las Américas fueron informados en esta subregión, de los cuales 6.733 fueron fiebre hemorrágica por dengue con 500 muertes. Alrededor de 98,5% de los casos correspondieron a Brasil, que también informó la tasa de letalidad más alta en la subregión. En la subregión, circulan los serotipos DEN-1, DEN-2 y DEN-3.

#### Países andinos

Esta subregión incluye a Bolivia, Colombia, Ecuador, Perú y Venezuela, y contribuyó con 19% (819.466) de los casos de dengue en las Américas de 2001 a 2007. Es la subregión con el mayor número de casos notificados de fiebre hemorrágica por dengue: 58% de todos los casos (61.341) en las Américas y 306 muertes. Colombia y Venezuela tienen la mayoría de los casos de la subregión (81%), y la mayoría de muertes por dengue se dio en Colombia (225, o 73%). En Colombia, Perú y Venezuela se identificaron los cuatro serotipos del dengue.

#### Países de América Central y México

Durante el período 2001-2007, se reportaron 545.049 casos, que representa el 12,5% de dengue en las Américas, con 35.746 casos de fiebre hemorrágica por dengue y 209 muertes. Nicaragua tuvo 64 muertes (31%), seguido de Honduras con 52 (25%) y México con 29 (14%). En Costa Rica, Honduras y México se presentó la mayor cantidad de casos en este período. Los serotipos más frecuentes fueron DEN-1, DEN-2 y DEN-3.

#### Países del Caribe

En esta subregión, se notificó el 3,9% (168.819) de los casos de dengue, con 2.217 casos de fiebre hemorrágica por dengue y 284 muertes. Los países con el mayor número de casos de dengue en el Caribe latino fueron Cuba, Puerto Rico y la República Dominicana, en tanto que en el Caribe inglés y el francés, Martinica, Trinidad y Tobago y Guyana Francesa tuvieron los números más altos de casos. En la República Dominicana se presentó el 77% de las muertes (220) durante el período 2001-2007. Todos los serotipos circulan en el área del Caribe, pero predominan el DEN-1 y DEN-2.

#### Países de América del Norte

La mayoría de los casos de dengue notificados en Canadá y los Estados Unidos son de personas que habían viajado a áreas endémicas en Asia, el Caribe o

Central o del Sur (9). De 2001 a 2007, se notificaron 796 casos de dengue en los Estados Unidos, la mayoría de los cuales fueron importados. No obstante, se han reportado brotes de dengue en Hawái, y hubo brotes esporádicos con transmisión local en Texas en la frontera con México (10, 11).

El Programa Regional del Dengue de la OPS se enfoca en las políticas públicas dirigidas a una integración multisectorial e interdisciplinaria. Esto permite la formulación, implementación, monitoreo y evaluación de los programas nacionales a través de la Estrategia de Gestión Integrada para la Prevención y Control del Dengue (EGI-dengue). Este tiene seis componentes esenciales: (i) comunicación social (mediante la comunicación para el impacto conductual Communication for Behavioural Impact, COMBI), (ii) entomología, (iii) epidemiología, (iv) diagnóstico de laboratorio, (v) tratamiento de casos y (vi) ambiente. Esta estrategia ha sido avalada por las resoluciones de la OPS (12-15). Dieciséis países y tres subregiones (América Central, Mercosur y la subregión Andina) acordaron utilizar EGI-dengue como una estrategia y están en el proceso de implementación.

### 1.1.3 Dengue en la Región Africana de la OMS

Aunque el dengue está presente en la Región Africana de la OMS, los datos sobre la vigilancia son deficientes. Existen informes de brotes, pero no están completos, y hay información de que los brotes de dengue están aumentando en tamaño y frecuencia (16). Los países en la región no han reportado oficialmente los casos de dengue a la OMS. En África se ha registrado una enfermedad similar al dengue, aunque generalmente sin confirmación de laboratorio, la cual podría deberse a infección con el virus del dengue o con virus Chikungunya, los cuales producen síntomas clínicos similares.

El dengue en África ha sido documentado principalmente en informes publicados de sondeos serológicos o de diagnóstico en viajeros que regresan de África, y de casos de dengue de los países en África Subsahariana. Un sondeo serológico (17) sugiere que el dengue existió en África ya en 1926-1927, cuando la enfermedad causó una epidemia en Durban, Sudáfrica. En la década de 1980 (18) se detectaron casos de dengue importados desde India (18).

En el África oriental, la información disponible hasta ahora indica que los serotipos DEN-1, DEN-2 y DEN-3 parecen ser las causas comunes de fiebre aguda. Algunos ejemplos de esto son los brotes en Comoras en diferentes años (1948, 1984 y 1993, DEN-1 y DEN -2) (19) y Mozambique (1984-1985, DEN-3) (20).

Durante la década de 1960 los serotipos DEN-1, DEN-2 y DEN-3 se aislaron por primera vez en África occidental en muestras tomadas a humanos en Nigeria (21). Se han reportado brotes de dengue posteriores en diferentes países, como por ejemplo en Burkina Faso (1982, DEN-2) (22) y Senegal (1999, DEN-2) (23). También se confirmaron casos de DEN-2 y DEN-3 en Costa de Marfil en 2006 y 2008.

A pesar de la deficiente vigilancia del dengue en África, es evidente que la epidemia de la fiebre del dengue causada por los cuatro serotipos del virus ha aumentado

drásticamente desde 1980. La mayoría de las epidemias se han presentado en África oriental y en una menor medida en África occidental, aunque esta situación podría haber estado cambiando en el 2008.

Aunque el dengue puede no parecer un importante problema de salud pública en África, en comparación con la incidencia ampliamente generalizada de malaria y VIH/sida, la creciente frecuencia y la gravedad de las epidemias de dengue a escala mundial exigen un mejor entendimiento de la epidemiología de las infecciones por este virus con respecto al riesgo de las poblaciones africanas y la interferencia entre el dengue y otras importantes enfermedades transmisibles del continente.

#### 1.1.4 Dengue en la Región Mediterránea Oriental de la OMS (figura 1.3)

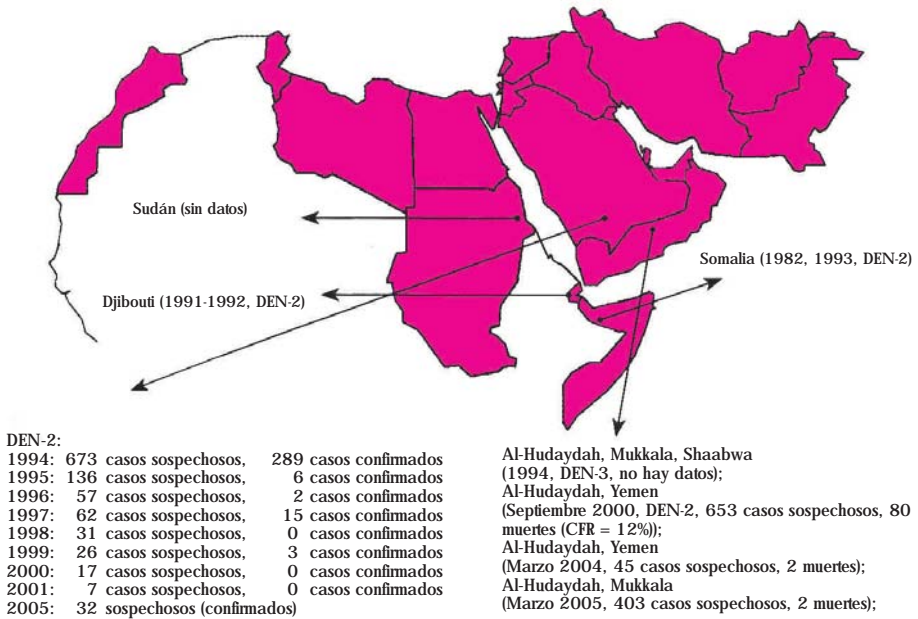
Posiblemente se han documentado brotes de dengue en la Región Mediterránea Oriental desde 1799, en Egipto (24). La frecuencia de los brotes informados continúa en aumento, habiéndose producido brotes, por ejemplo, en Sudán (1985, DEN-1 y DEN -2) (25) y en Djibouti (1991, DEN-2) (26).

Se han registrado recientes brotes de casos sospechosos de dengue en Pakistán, Arabia Saudita, Sudán y Yemen, 2005-2006 (24). El primer brote confirmado de fiebre hemorrágica por dengue en Pakistán ocurrió en 1994. En 2005, hubo un primer informe de una epidemia de la forma hemorrágica por DEN-3 (27). Desde entonces, las infecciones por dengue se han expandido, con un aumento en la frecuencia y gravedad, en grandes ciudades de Pakistán, incluso hasta el norte en la Provincia Fronteir North-West en 2008. El dengue es ahora una enfermedad de notificación obligatoria en Pakistán. Un tema pertinente en esta región es la necesidad de entender mejor la situación epidemiológica de la enfermedad en las áreas consideradas endémicas para la fiebre hemorrágica de Crimea-Congo y las infecciones concomitantes por estos patógenos.

Yemen también está afectado por la creciente frecuencia y propagación geográfica del dengue epidémico, y el número de casos ha aumentado desde la gran epidemia de DEN-3 que ocurrió en la gobernación occidental de la ciudad de Al-Hodeidah en 2005. En 2008, el dengue afectó la provincia meridional de Shabwa.

Desde el primer caso de muerte por fiebre hemorrágica por dengue ocurrido en Jeddah en 1993, en Arabia Saudita se han reportado tres grandes epidemias: una epidemia de DEN-2 en 1994 con 469 casos de dengue, 23 casos de fiebre hemorrágica, dos casos del síndrome de choque por dengue y dos muertes; una epidemia de DEN-1 en 2006 con 1.269 casos de dengue, 27 casos de fiebre hemorrágica por dengue, 12 casos de síndrome de choque por dengue y seis muertes; y una epidemia de DEN-3 en 2008 con 775 casos de dengue, nueve casos de fiebre hemorrágica por dengue, cuatro casos de síndrome de choque por dengue y cuatro muertes. Un problema pertinente para el Reglamento Sanitario Internacional es que Jeddah es un punto de entrada de Haj y, también, es el puerto comercial más grande del país y la ciudad más grande con el aeropuerto más activo en la región occidental con grandes cantidades de personas que provienen de países de alta carga de dengue, tales como Indonesia, Malasia y Tailandia, además de los países afectados por dengue en la región.

Figura 1.3 Brotes de fiebre de dengue en la Región Mediterránea Oriental de la OMS, 1994–2005



### 1.1.5 Dengue en otras regiones

Según se describió anteriormente, el dengue es ahora endémico en todas las regiones de la OMS, a excepción de la Región Europea de la OMS. Los datos disponibles de esta región europea (<http://data.euro.who.int/cisid/>) indican que la mayoría de los casos han sido reportados por estados miembros de la Unión Europea, ya sea como incidentes en territorios internacionales o importaciones de países con dengue endémico. [Véase también el informe del Centro Europeo para la Prevención y Control de Enfermedades (28)]. Sin embargo, en el pasado, el dengue ha sido endémico en algunos países balcánicos y mediterráneos de la región, y los casos importados con presencia de mosquitos vectores conocidos (por ejemplo, *Aedes albopictus*) no pueden excluir la propagación de la enfermedad en el futuro.

Mundialmente, la notificación de los casos de dengue muestra una variación cíclica, con años muy epidémicos y años no epidémicos. Con frecuencia, la enfermedad se presenta en forma de grandes brotes. Sin embargo, también muestra estacionalidad del dengue, con brotes en diferentes períodos del año. Esta estacionalidad está determinada por la transmisión pico de la enfermedad, influenciada por las características del huésped, el vector y el agente.

### 1.1.6 Clasificación de los casos de dengue

El dengue tiene un amplio espectro de presentaciones clínicas, a menudo con evolución clínica y resultados impredecibles. Aunque la mayoría de los pacientes



se recuperan después de un curso clínico benigno y de resolución espontánea, una pequeña proporción progresa a una enfermedad grave, caracterizada principalmente por aumento de la permeabilidad vascular, con hemorragia o sin ella. La rehidratación intravenosa es el tratamiento de elección; esta intervención puede reducir la tasa de letalidad a menos de 1% en los casos graves. Resulta difícil determinar cuál grupo progresa de la forma no grave a la grave de la enfermedad, lo que genera una gran preocupación pues el tratamiento apropiado puede evitar que se desarrollen condiciones clínicas más graves.

El triage (orden por prioridades), el tratamiento apropiado y el lugar donde se debe administrar (en un centro de atención médica o en casa), se determina según la clasificación de los casos de dengue. Esto es así especialmente durante los frecuentes brotes de dengue a escala mundial, cuando los servicios de salud necesitan acomodarse para enfrentar el repentino incremento de la demanda.

Los cambios en la epidemiología del dengue, descritos en las secciones previas, conducen a problemas con el uso de la actual clasificación de la OMS. Las infecciones sintomáticas por el virus del dengue se agruparon en tres categorías: fiebre indiferenciada, fiebre por dengue y fiebre hemorrágica por dengue. Además, esta última se clasificó en cuatro grados, según su gravedad, en donde los grados III y IV corresponden al síndrome de choque por dengue (29). Ha habido muchos informes sobre dificultades en el uso de esta clasificación (30–32), los cuales se resumen en una revisión sistemática de la literatura (33). Las dificultades en la aplicación de los criterios clínicos para la fiebre hemorrágica por dengue, junto con el aumento en los casos de dengue clínicamente graves que no cumplen con los estrictos criterios para ese diagnóstico, llevaron a solicitar que se reconsiderara la clasificación. Actualmente, la clasificación de fiebre por dengue/fiebre hemorrágica por dengue/síndrome de choque por dengue continúa utilizándose ampliamente. (29)

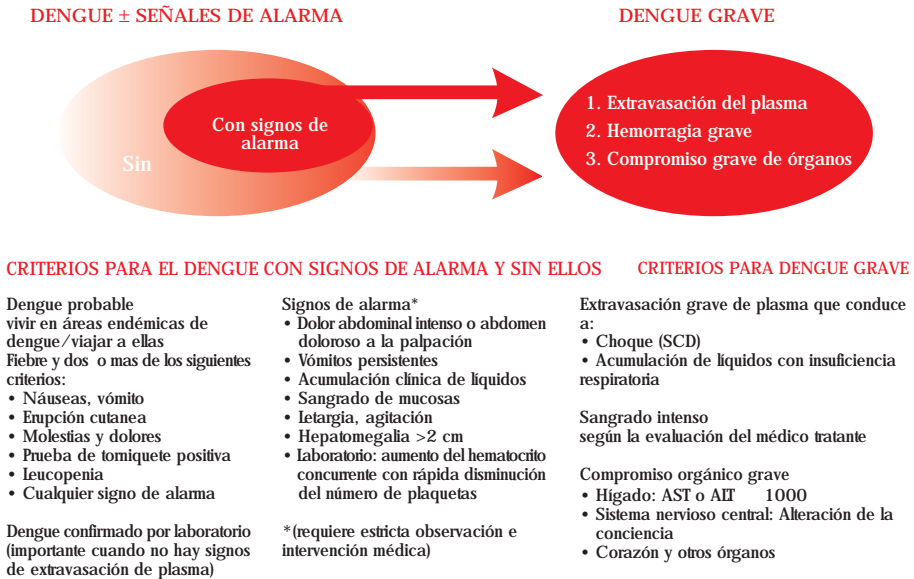
Se coordinó un estudio multicéntrico clínico prospectivo apoyado por OMS/TDR en las regiones con dengue endémico, con el fin de recopilar información sobre los criterios para la clasificación del dengue de acuerdo con su gravedad. Los hallazgos del estudio confirmaron que, utilizando una serie de parámetros clínicos, de laboratorio o ambos, se puede observar una diferencia bien definida entre el dengue grave y el no grave. Sin embargo, por razones prácticas fue conveniente dividir el gran grupo de pacientes con dengue no grave en dos subgrupos: dengue con signos de alarma y dengue sin signos de alarma. Los criterios para el diagnóstico de dengue (con signos de alarma y sin ellos) y dengue grave, se presentan en la figura 1.4. Debe tenerse en cuenta que los pacientes con dengue sin signos de alarma pueden desarrollar dengue grave.

Los grupos expertos de consenso en América Latina (Habana, Cuba, 2007), Asia Suroriental (Kuala Lumpur, Malasia, 2007), y en las oficinas principales de la OMS en Ginebra, Suiza en 2008 acordaron que:

“el dengue es una sola enfermedad con presentaciones clínicas diferentes y a menudo con evolución clínica y resultados impredecibles”.

La clasificación según la gravedad tiene un gran potencial para su uso práctico por los médicos tratantes, para decidir dónde y cuán intensivamente se debe observar y tratar al paciente (es decir, el triage, especialmente útil en los brotes), para una notificación de casos más acorde con el sistema de vigilancia epidemiológica nacional e internacional, y como una medida final en los ensayos de vacunas y medicamentos contra el dengue.

Figura 1.4 Clasificación de casos de dengue sugerida y niveles de gravedad



Este modelo de clasificación del dengue fue sugerido por un grupo de expertos (Ginebra, Suiza, 2008) y se está poniendo a prueba actualmente en 18 países, comparando su desempeño en la práctica con la actual clasificación de la OMS. El proceso finalizará en 2010. Por razones prácticas, en esta guía se distingue entre dengue y dengue grave.

Además, la guía utiliza tres categorías para el manejo de casos (A,B,C) (Capítulo 2).

## 1.2 CARGA DE LA ENFERMEDAD

El dengue impone una significativa carga de salud, económica y social en las poblaciones de áreas endémicas. Mundialmente, el número estimado de pérdida de años de vida ajustados por discapacidad (DAIY) por dengue en 2001 fue de 528 (34). En el período 1984 a 1994, Puerto Rico perdió una media anual estimada de 580 DAIY por un millón de habitantes debido al dengue, similar al total acumulado de pérdida de DAIY debido a malaria, tuberculosis, helmintos intestinales y los grupos de enfermedades de la infancia en todo los países de América Latina y el Caribe (35).

El número de casos informados anualmente a la OMS varió de 0,4 a 1,3 millones en la década de 1996 a 2005. Siendo una enfermedad infecciosa, el número de casos varía sustancialmente de un año a otro. La falta de notificación y los diagnósticos errados son los mayores obstáculos para estimar la carga total del dengue (36).

Los datos disponibles de Asia Suroriental se derivan principalmente de los casos infantiles hospitalizados pero, también, es significativa la carga debida a la fiebre por dengue sin complicaciones. En un estudio prospectivo de niños en edad escolar en el norte de Tailandia, la carga media anual de dengue en un período de cinco años fue de 465,3 DALY por un millón de habitantes, en de la cual 44% a 73% correspondió a casos dengue no hospitalizados. (37).

Se llevaron a cabo estudios sobre el costo del dengue en ocho países durante 2005-2006: cinco en las Américas (Brasil, El Salvador, Guatemala, Panamá y Venezuela) y tres en Asia (Camboya, Malasia y Tailandia) (38). Como también se afectaron otros miembros de la familia que ayudaban a cuidar al paciente con dengue, un episodio promedio representó 14,8 días perdidos para los pacientes ambulatorios y 18,9 días para los hospitalizados. El costo total promedio de un caso ambulatorio no fatal fue de US\$ 514, en tanto que el costo promedio de un caso hospitalizado no fatal fue de US\$ 1.491. En promedio, un caso hospitalizado cuesta tres veces más que un caso ambulatorio. Sumando los pacientes ambulatorios y hospitalizados, y contabilizando el riesgo de muerte, el costo total de un caso de dengue es de US\$ 828. Al sumar esta cifra con el costo promedio anual de los casos de dengue oficialmente reportados de los ocho países estudiados en el período 2001-2005 (532.000 casos), se obtiene un costo de US\$ 440 millones para el dengue oficialmente notificado. Este estimativo es muy conservador e ignora, no solamente la falta de notificación de los casos, sino también, los costos sustanciales asociados con los programas de vigilancia y control de los vectores del dengue. Este estudio demostró que un episodio de dengue tratado impone costos sustanciales tanto en el sector de la salud como en la economía global. Si una vacuna pudiera prevenir gran parte de esta carga, las ganancias económicas serían significativas.

Los niños están en un mayor riesgo de dengue grave (39). Se requiere cuidado intensivo para los pacientes gravemente enfermos, que incluye líquidos intravenosos, transfusión de sangre o plasma y medicamentos.

El dengue afecta a todos los niveles de la sociedad, pero la carga podrá ser mayor entre las poblaciones más pobres que crecen en comunidades con suministro inadecuado de agua y falta de buenas infraestructuras para desechos sólidos, y donde las condiciones son más favorables para la multiplicación del vector principal, *Ae. aegypti*.

### 1.3 DENGUE EN VIAJES INTERNACIONALES

Los viajeros tienen una participación esencial en la epidemiología mundial de las infecciones por dengue, ya que aquellos con viremia pueden transportar los serotipos y cepas del dengue hacia áreas con mosquitos que pueden transmitir la infección (40). Más aun, los viajeros prestan otro servicio esencial al proporcionar

alertas tempranas de estos eventos en otras partes del mundo. A menudo, transportan el virus del dengue desde las áreas de países tropicales en desarrollo, donde existen limitadas instalaciones de laboratorio, hacia países desarrollados con laboratorios que pueden identificar los serotipos del virus (41). El acceso a las facilidades de investigación hace posible obtener información más detallada sobre un virus, incluyendo el serotipo y la secuencia, cuando esa información es valiosa. La recolección sistemática de especímenes clínicos y los bancos de suero o aislamientos puede tener beneficios futuros a medida de que se disponga de nuevas tecnologías.

Con base en los datos que la Red de Vigilancia GeoSentinel ([www.geosentinel.org](http://www.geosentinel.org)) recopiló longitudinalmente durante una década, fue posible, por ejemplo, examinar mes por mes la morbilidad de una muestra de 522 casos de dengue como una proporción de todos los diagnósticos en 24.920 viajeros que regresaron enfermos y que fueron examinados en 33 sitios de vigilancia. El dengue relacionado con el viaje demostró una estacionalidad definida para múltiples regiones (Asia Suroccidental, Asia Sudcentral, Caribe, América del Sur) (42).

La información sobre el dengue en viajeros, usando la vigilancia centinela, puede ser rápidamente compartida para alertar a la comunidad internacional sobre la aparición de epidemias en áreas endémicas donde no hay vigilancia ni notificación del dengue, así como también la propagación geográfica de los serotipos y genotipos del virus hacia nuevas áreas, lo que aumenta el riesgo de dengue grave. La información también puede ayudar a los médicos tratantes en las regiones templadas –la mayoría de los cuales no están capacitados en los aspectos clínicos de las enfermedades tropicales– a estar alerta ante los casos de fiebre por dengue en los viajeros que regresan enfermos. Las manifestaciones clínicas y complicaciones del dengue también se pueden estudiar en los viajeros (la mayoría de ellos adultos y no inmunes), ya que el dengue puede presentarse en forma diferente en comparación con la población endémica (la mayoría de ellos en el grupo de edad pediátrica y con inmunidad preexistente). La desventaja de dicha vigilancia centinela, sin embargo, es la falta de un denominador: la verdadera incidencia del riesgo no puede determinarse. Un aumento en los casos de los viajeros puede deberse, por ejemplo, a una mayor cantidad de viajes hacia áreas endémicas de dengue.

## 1.4 TRANSMISIÓN

### 1.4.1 El virus

El virus del dengue (DEN) es un virus de ARN, pequeño monocatenario que abarca cuatro distintos serotipos (DEN-1 a DEN -4). Estos serotipos del dengue están estrechamente relacionados y pertenecen al género *Flavivirus*, familia *Flaviviridae*.

La partícula madura del virus del dengue es esférica, con un diámetro de 50 nm, y contiene múltiples copias de las tres proteínas estructurales, una membrana de doble capa derivada del huésped y una copia única de un genoma de ARN monocatenario de polaridad positiva. El genoma está hendido por proteasas virales y del huésped en tres proteínas estructurales (cápside, C, prM, el precursor de membrana, M, proteína y envoltura, E) y siete proteínas no estructurales.

Se han identificado distintos genotipos o linajes (virus muy relacionados en la secuencia de nucleótidos) dentro de cada serotipo, lo que destaca la extensa variabilidad genética de los serotipos del dengue. La selección parece ser un tema dominante en la evolución del virus del dengue pero de manera tal que solamente se mantienen los virus que son "adecuados" tanto para seres humanos como para los vectores. Entre ellos, los genotipos "asiáticos" de DEN-2 y DEN-3 se asocian con frecuencia a infecciones concomitantes graves (43–45). También se ha descrito diversidad viral en un mismo huésped (cuasiespecie) en casos humanos.

### 1.4.2 Los vectores

Los diferentes serotipos del virus del dengue se transmiten a los humanos mediante picaduras de mosquitos *Aedes* infectados, principalmente el *Ae. aegypti*. Este mosquito es una especie tropical y subtropical ampliamente distribuida alrededor del mundo, especialmente entre las latitudes 35°N y 35°S. Estos límites geográficos corresponden, aproximadamente, a un invierno isotérmico de 10 °C. El *Ae. aegypti* también se ha encontrado en áreas tan al norte como 45 °C, pero dichas invasiones han ocurrido durante los meses más calientes y los mosquitos no han sobrevivido los inviernos. Además, debido a las bajas temperaturas, el *Ae. aegypti* es relativamente raro por arriba de los 1.000 metros sobre el nivel del mar. Las etapas inmaduras se encuentran en hábitats cubiertos de agua, principalmente en recipientes artificiales estrechamente asociados con viviendas humanas y, a menudo, bajo techo. Los estudios sugieren que la mayoría de las hembras de *Ae. aegypti* pasan su período de vida en las casas o alrededor de ellas donde emergen como adultos. Esto significa que las personas, y no los mosquitos, trasladan rápidamente el virus dentro de las comunidades y entre ellas. Los brotes de dengue también se han atribuido a *Aedes albopictus*, *Aedes polynesiensis* y varias especies del complejo *Aedes scutellaris*. Cada una de estas especies tiene ecología, conducta y distribución geográfica determinadas. En décadas recientes, *Ae. albopictus* se ha propagado de Asia a África, las Américas y Europa, con la notable ayuda del comercio internacional de llantas usadas, en las cuales se depositan los huevos cuando contienen agua de lluvia. Los huevos pueden permanecer viables durante muchos meses en ausencia de agua (capítulo 3).

### 1.4.3 El huésped

Después de un período de incubación de 4 a 10 días, la infección causada por cualquiera de los cuatro serotipos del virus puede producir una gran variedad de alteraciones, aunque la mayoría de las infecciones son asintomáticas o subclínicas (capítulo 2). Se piensa que la infección primaria induce inmunidad protectora de por vida contra el serotipo causante de la infección (46). Las personas que sufren una infección están protegidas contra la enfermedad clínica por un serotipo diferente en los siguientes dos a tres meses de la infección primaria, pero no tienen inmunidad protectora cruzada a largo plazo.

Los factores individuales de riesgo determinan la gravedad de la enfermedad e incluyen infección secundaria, edad, raza y posibles enfermedades crónicas (asma bronquial, anemia de células falciformes y diabetes mellitus). Los niños pequeños, en particular, pueden tener menor capacidad que los adultos para compensar la extravasación de plasma capilar y, por consiguiente, están en mayor riesgo de choque por dengue.

Los estudios seroepidemiológicos en Cuba y Tailandia apoyan de manera firme la participación de la infección heterotípica secundaria como un factor de riesgo para dengue grave, aunque se han informado algunos casos graves asociados con la infección primaria (47-50). El intervalo de tiempo entre las infecciones y la secuencia viral específica de las infecciones también pueden ser de importancia. Por ejemplo, en Cuba se observó una elevada tasa de letalidad cuando la infección por DEN-2 siguió a una infección por DEN-1 después de un intervalo de 20 años, en comparación con un intervalo de cuatro años. El dengue grave también se observa regularmente durante la infección primaria de lactantes cuyas madres son inmunes al dengue. En el dengue, la amplificación dependiente de anticuerpos se ha considerado hipotéticamente como un mecanismo para explicar el dengue grave en el curso de una infección secundaria y en lactantes con infecciones primarias (51, 52). En este caso, los anticuerpos reactivos cruzados, no neutralizadores, que se aumentan durante una infección primaria o que se adquieren pasivamente en el nacimiento, se adhieren a los epitopos en la superficie de un virus infeccioso heterólogo y facilitan su entrada a las células portadoras del receptor Fc. Se espera que el aumento en el número de células infectadas resulte en una mayor carga viral y la inducción de una sólida respuesta inmunitaria del huésped, que incluye citocinas y mediadores inflamatorios, algunos de los cuales pueden contribuir a la extravasación de plasma. Durante una infección secundaria, las células T de memoria de reacción cruzada también se activan rápidamente, proliferan, expresan citocinas y mueren por apoptosis en una manera que, generalmente, se correlaciona con la gravedad general de la enfermedad. Los factores determinantes genéticos del huésped podrían influir en el resultado clínico de la infección (53, 54), aunque la mayoría de los estudios no han podido abordar adecuadamente este asunto. Los estudios en la región americana han demostrado que las tasas de dengue grave son más bajas en individuos de ancestros africanos que en los que provienen de otros grupos étnicos. (54)

El virus del dengue penetra a través de la piel durante la picadura de un mosquito infectado. Durante la fase aguda de la enfermedad, el virus está presente en la sangre y su liberación a este compartimento, generalmente, coincide con el descenso de la fiebre. Se considera que las respuestas inmunitarias humorales y celulares contribuyen a la liberación del virus mediante la generación de anticuerpos neutralizadores y la activación de los linfocitos T CD4+ y CD8+. Además, la defensa innata del huésped puede limitar la infección causada por el virus. Después de la infección, los anticuerpos de reacción específica para el serotipo y los de reacción cruzada, y las células T CD4+ y CD8+, pueden detectarse y medirse durante años.

El dengue grave está caracterizado por extravasación de plasma, hemoconcentración y alteraciones en la homeostasis. Los mecanismos que conducen a la enfermedad grave no están bien definidos, pero la respuesta inmunitaria, los antecedentes genéticos del individuo y las características del virus pueden contribuir al dengue grave.

Los datos recientes sugieren que la activación de las células endoteliales podría mediar la extravasación de plasma (55,56). Se cree que la asociación de esta última es mayor con los efectos funcionales que los destructivos en las células endoteliales. La activación de los monocitos infectados y las células T, el sistema del complemento y la producción de mediadores, monocinas, citocinas y receptores solubles, también pueden estar involucrados en la disfunción de las células endoteliales.

La trombocitopenia puede estar asociada con alteraciones en la megacariocitopoyesis causada por la infección de las células hematopoyéticas humanas y con el deterioro del crecimiento de células progenitoras, lo que resulta en disfunción plaquetaria (activación y agregación de plaquetas), mayor destrucción o consumo (secuestro o consumo periférico). La hemorragia puede ser consecuencia de la trombocitopenia y la disfunción plaquetaria asociada o de la coagulación intravascular diseminada. En resumen, ocurre un desequilibrio transitorio y reversible de los mediadores, citocinas y quimiocinas durante el dengue grave, impulsado probablemente por una elevada carga viral temprana, lo que conduce a disfunción de las células endoteliales vasculares, trastorno del sistema de hemocoagulación, y, luego, a extravasación de plasma, choque y sangrado.

#### 1.4.4 Transmisión del virus del dengue

El ser humano es el principal huésped amplificador del virus. El virus del dengue que circula en la sangre de humanos con viremia es ingerido por los mosquitos hembra durante la alimentación. Entonces, el virus infecta el intestino medio del mosquito y, posteriormente, hay propagación sistémica durante un período de 8 a 12 días. Después de este período de incubación extrínseco, el virus se puede transmitir a otros seres humanos durante la picadura y alimentación subsiguiente del mosquito. El período de incubación extrínseco está en parte influenciado por las condiciones ambientales, especialmente la temperatura ambiental. Después de eso, el mosquito permanece infeccioso durante el resto de su vida. El *Ae. aegypti* es uno de los vectores más eficientes para los arbovirus, debido a que es muy antropofílico, frecuentemente pica varias veces antes de completar la oogénesis y prolifera en estrecha proximidad a los seres humanos. La transmisión vertical (transmisión transovárica) del virus del dengue se ha demostrado en el laboratorio, pero casi nunca en el campo. La importancia de la transmisión vertical para el mantenimiento del virus no está bien entendida. En algunas partes de África y Asia, las cepas silvestres del dengue también pueden conducir a infección humana y causar enfermedad leve. Varios factores pueden influir en la dinámica de la transmisión del virus, incluidos factores ambientales y climáticos, interacciones entre huéspedes y patógenos, y factores inmunológicos de la población. El clima influye directamente en la biología de los vectores y, por esa razón, su abundancia y distribución; consiguientemente, es un factor determinante importante en la epidemia de enfermedades transmitidas por vectores.

## REFERENCIAS

1. WHO. Dengue and dengue haemorrhagic fever. Factsheet No 117, revised May 2008. Geneva, World Health Organization, 2008 (<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs117/en/>).
2. WHO Dengue fever and dengue haemorrhagic fever prevention and control. World Health Assembly Resolution WHA55.17, adopted by the 55th World Health Assembly, 2002 ([http://www.who.int/gb/ebwha/pdf\\_files/WHA55/ewha5517.pdf](http://www.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA55/ewha5517.pdf)).
3. WHO Revision of the International Health Regulations. World Health Assembly Resolution WHA58.3, adopted by the 58th World Health Assembly, 2005 ([http://www.who.int/gb/ebwha/pdf\\_files/WHA58/WHA58\\_3-en.pdf](http://www.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA58/WHA58_3-en.pdf)).
4. WHO/SEARO. Concrete measure key in controlling dengue in South East Asia. Press Release SEA/PR/1479. New Delhi, World Health Organization Regional Office for South-East Asia, 2008. ([http://www.searo.who.int/EN/Section316/Section503/Section2463\\_14619.htm](http://www.searo.who.int/EN/Section316/Section503/Section2463_14619.htm)).
5. WHO Dengue in India. Weekly Epidemiological Record, 2004, 79(21): 201-203 ([http://whqlibdoc.who.int/wer/WHO\\_WER\\_2004/79\\_201-204\(n021\).pdf](http://whqlibdoc.who.int/wer/WHO_WER_2004/79_201-204(n021).pdf)).
6. WHO/WPRO. Dengue fever and dengue haemorrhagic fever prevention and control. Regional Committee resolution WPR/RC59.R6, adopted by the WHO Regional Committee for the Western Pacific, 2008 ([http://www.wpro.who.int/rcm/en/rc59/rc\\_resolutions/WPR\\_RC59\\_R6.htm](http://www.wpro.who.int/rcm/en/rc59/rc_resolutions/WPR_RC59_R6.htm)).
7. PAHO. Plan continental de ampliación e intensificación del combate al Aedes aegypti. Informe de un grupo de trabajo, Caracas, Venezuela. Abril 1997. Washington, DC, Pan American Health Organization, 1997 (Document OPS/HCP/HCT/90/97, in Spanish) (<http://www.paho.org/Spanish/AD/DPC/CD/doc407.pdf>).
8. PAHO. Number of reported cases of dengue and dengue hemorrhagic fever (DHF), Region of the Americas (by country and subregion). Washington, DC, Pan American Health Organization, 2008. (<http://www.paho.org/english/ad/dpc/cd/dengue.htm>).
9. Centers for Disease Control and Prevention. Travel-associated dengue – United States, 2005. Morbidity and Mortality Weekly Report, 2006, 55(25):700-702.
10. Ramos MM et al. Dengue Serosurvey Working Group. Epidemic dengue and dengue hemorrhagic fever at the Texas-Mexico border: results of a household-based seroepidemiologic survey, December 2005. American Journal of Tropical Medicine and Hygiene, 2008, 78(3):364-369.
11. Centers for Disease Control and Prevention. Dengue hemorrhagic fever – U.S.-Mexico border, 2005. Morbidity and Mortality Weekly Report, 2007, 56(31):785-789. Erratum in: Morbidity and Mortality Weekly Report, 2007, 56(32):822.
12. PAHO. Dengue and dengue hemorrhagic fever. Regional Committee resolution CD43.R4, adopted at the 53rd session of the Regional Committee for the Americas,



43rd Directing Council. Washington, DC, Pan American Health Organization, 2001 (<http://www.paho.org/english/hcp/hct/vbd/new-generation-resolutions.pdf>).

13. PAHO. Dengue. Regional Committee resolution CD44.R9, adopted at the 55th session of the Regional Committee for the Americas, 44th Directing Council. Washington, DC, Pan American Health Organization, 2003 (<http://www.paho.org/english/gov/cd/cd44-r9-e.pdf>).

14. PAHO. Grupo de Trabajo sobre Dengue. Estrategia de Gestión Integrada para la prevención y control del dengue en la Región de las Américas. 2.<sup>a</sup> versión. Santa Cruz de la Sierra, Bolivia. Pan American Health Organization, 2003 (Document OPS/HDM/CD/440.07).

15. PAHO. Organización Panamericana de la Salud. Prevención y control del dengue en las Américas. Resolución CSP27.R15. 27. a Conferencia Sanitaria Panamericana CSP27. R15 (Esp.) 1-5 de octubre de 2007.

16. Nathan MB, Dayal-Drager R. Recent epidemiological trends, the global strategy and public health advances in dengue. Working paper 3.1 in: Report of the Scientific Working Group meeting on Dengue, Geneva, 1–5 October 2006. Geneva, World Health Organization, Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases, 2007 (pp 29–34) (Document TDR/SWG/07).

17. Kokernot RH, Smithburn KC, Weinbren MP. Neutralising antibodies to arthropodborne viruses in human and animals in the Union of South Africa. *Journal of Immunology*, 1956, 77:313–322.

18. Blackburn NK, Rawal R. Dengue fever imported from India: a report of 3 cases *South African Medical Journal*, 1987, 21:386–287.

19. Boisier P et al. Dengue 1 epidemic in the Grand Comoro Island (Federal Islamic Republic of the Comores), March-May 1993. *Annales de la Société Belge de Médecine Tropicale*, 1993, 74:217–229.

20. Gubler DJ et al. Dengue 3 Virus Transmission in Africa. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 1986, 35(6):1280–1284.

21. Carey DE et al. Dengue virus from febrile patients in Nigeria 1964–68. *Lancet*, 1971, 1:105–106.

22. Gonzalez JP et al. Dengue in Burkina Faso: seasonal epidemics in the urban area of Ouagadougou. *Bulletin de la Société de pathologie exotique et de ses filiales*, 1985, 78:7–14.

23. Diallo M et al. Amplification of the sylvatic cycle of dengue virus type 2, Senegal, 1999–2000: entomologic findings and epidemiologic considerations. *Emerging Infectious Diseases* (serial online), 2003, March (date cited). Accessible at <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/vol9no3/02-0219.htm>.

24. WHO/EMRO. World Health Organization, Regional Office for the Eastern Mediterranean, Division of Communicable Disease Control, Newsletter, I2005, 6:7–8. (<http://www.emro.who.int/pdf/dcdnewsletter6.pdf>).

25. Hyams KC et al. Evaluation of febrile patients in Port Sudan, Sudan: isolation of dengue virus. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 1986, 35:860-865.
26. Rodier GR et al. Epidemic dengue 2 in the city of Djibouti 1991-1992. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 1996, 90:237-240.
27. Bushra J. Dengue Virus Serotype 3, Karachi, Pakistan. *Emerging Infectious Diseases*, 2007, 13(1).
28. European Centre for Disease Prevention and Control. Dengue worldwide: an overview of the current situation and implications for Europe, *Eurosurveillance*, 2007, 12(25). <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?PublicationType=W&Volume=12&Issue=25&OrderNumber=1>.
29. WHO. Dengue haemorrhagic fever: diagnosis, treatment, prevention and control, 2nd ed. Organización Mundial de la Salud, Ginebra 1997
30. Guha-Sapir D, Schimmer B. Dengue fever: new paradigms for a changing epidemiology. *Emerging Themes in Epidemiology*, 2005 (Open access journal, <http://www.ete-online.com/content/2/1/1>).
31. Deen J et al. The WHO dengue classification and case definitions: time for a reassessment. *Lancet*, 2006, 368:170-173.
32. Rigau-Perez J. Severe dengue: the need for new case definitions. *Lancet Infectious Diseases*, 2006, 6:297-302.
33. Bandyopadhyay S, Lum IC, Kroeger A. Classifying dengue: a review of the difficulties in using the WHO case classification for dengue haemorrhagic fever. *Tropical Medicine and International Health*, 2006, 11(8):1238-1255.
34. Cattand P et al. Tropical diseases lacking adequate control measures: dengue, leishmaniasis, and African trypanosomiasis. *Disease control priorities in developing countries*, 2nd ed. New York, NY, Oxford University Press, 2006 (pp 451-466).
35. Meltzer MI et al. Using disability-adjusted life years to assess the economic impact of dengue in Puerto Rico: 1984-1994. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 1998, 59:265-271.
36. Suaya JA, Shepard DS, Beatty ME. Dengue burden of disease and costs of illness. Working paper 3.2 in: Report of the Scientific Working Group meeting on Dengue, Geneva, 1-5 October 2006. Geneva, World Health Organization, Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases, 2007 (pp 35-49) (Document TDR/SWG/07).
37. Anderson K et al. Burden of symptomatic dengue infection in children at primary school in Thailand: a prospective study. *Lancet*, 2007, 369(9571):1452-1459.

38. Suaya JA, Shepard DS, Siqueira JB, Martelli CT, Lum ICS, Tan IH, Kongsin S, Janton S, Garrido F, Montoya R, Armien B, Huy R, Castillo L, Caram M, Sah BK, Sughayyar R, Tyo KR, Halstead SB. Costs of dengue cases in 8 countries in the Americas and Asia: A prospective study. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 2009, 80:846-855.
39. Guzman MG. Effect of age on outcome of secondary dengue 2 infections. *International Journal of Infectious Diseases*, 2002, 6(2):118-124.
40. Wilder-Smith A, Wilson ME. Sentinel surveillance for dengue: international travellers (unpublished report).
41. Wilson ME. The traveler and emerging infections: sentinel, courier, transmitter. *Journal of Applied Microbiology*, 2003, 94:1S-11S.
42. Schwartz E. Seasonality, annual trends, and characteristics of dengue among ill returned travelers, 1997-2006. *Emerging Infectious Diseases*, 2008, 14(7).
43. Leitmeyer KC. Dengue virus structural differences that correlate with pathogenesis. *Journal of Virology*, 1999, 73(6):4738-4747.
44. Lanciotti RS et al. Molecular evolution and epidemiology of dengue-3 viruses. *Journal of General Virology*, 1994, 75(Pt 1):65-75.
45. Messer WB. Emergence and global spread of a dengue serotype 3, subtype III virus. *Emerging Infectious Diseases*, 2003, 9(7):800-809.
46. Halstead SB. Etiologies of the experimental dengues of Siler and Simmons. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 1974, 23:974-982.
47. Halstead SB, Nimmannitya S, Cohen SN. Observations related to pathogenesis of dengue hemorrhagic fever. IV. Relation of disease severity to antibody response and virus recovered. *Yale Journal of Biology and Medicine*, 1970, 42:311-328.
48. Sangkawibha N et al. Risk factors in dengue shock syndrome: a prospective epidemiologic study in Rayong, Thailand. I. The 1980 outbreak. *American Journal of Epidemiology*, 1984;120:653-669.
49. Guzman MG et al. Epidemiologic studies on dengue in Santiago de Cuba, 1997. *American Journal of Epidemiology*, 2000, 152(9):793-799.
50. Halstead SB. Pathophysiology and pathogenesis of dengue haemorrhagic fever. In: Thongchareon P, ed. *Monograph on dengue/dengue haemorrhagic fever*. New Delhi, World Health Organization, Regional Office for South-East Asia, 1993 (pp 80-103).
51. Halstead SB. Antibody, macrophages, dengue virus infection, shock, and hemorrhage: a pathogenetic cascade. *Reviews of Infectious Diseases*, 1989, 11(Suppl 4):S830-S839.

52. Halstead SB, Heinz FX. Dengue virus: molecular basis of cell entry and pathogenesis, 25-27 June 2003, Vienna, Austria. *Vaccine*, 2005, 23(7):849-856.
53. Kouri GP, Guzman MG. Dengue haemorrhagic fever/dengue shock syndrome: lessons from the Cuban epidemic, 1981. *Bulletin of the World Health Organization*, 1989, 67(4):375-380.
54. Sierra B, Kouri G, Guzman MG. Race: a risk factor for dengue hemorrhagic fever. *Archives of Virology*, 2007, 152(3):533-542.
55. Avirutnan P et al. Dengue virus infection of human endothelial cells leads to chemokine production, complement activation, and apoptosis. *Journal of Immunology*, 1998, 161:6338-6346.
56. Cardier JE et al. Proinflammatory factors present in sera from patients with acute dengue infection induce activation and apoptosis of human microvascular endothelial cells: possible role of TNF-alpha in endothelial cell damage in dengue. *Cytokine*, 2005, 30(6):359-365.

## CAPÍTULO 2

# MANEJO CLÍNICO Y PRESTACIÓN DE SERVICIOS CLÍNICOS



## CAPÍTULO 2. MANEJO CLÍNICO Y PRESTACIÓN DE SERVICIOS CLÍNICOS

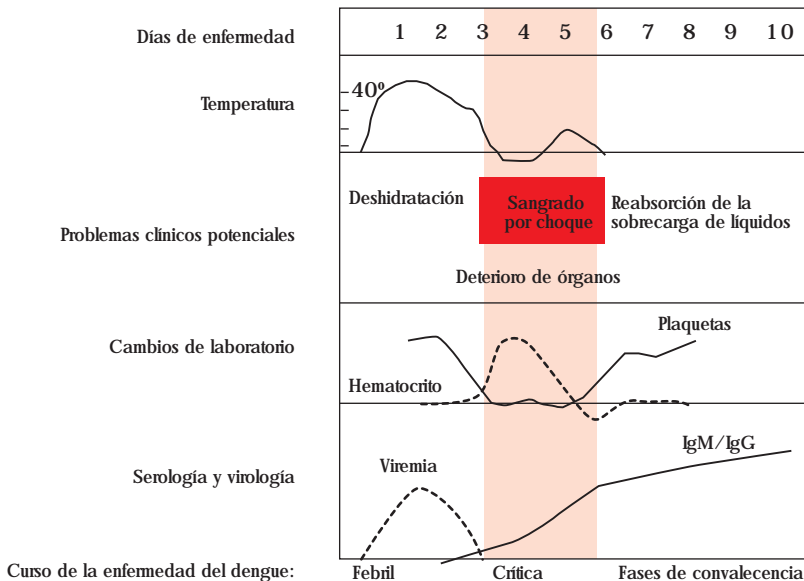
### 2.1 VISIÓN GENERAL

La infección por dengue es una enfermedad sistémica y dinámica. Presenta un amplio espectro clínico que incluye manifestaciones clínicas graves y no graves (1). Después del período de incubación, la enfermedad comienza abruptamente y le siguen tres fases de evolución: la febril, la crítica y la de convalecencia (figura 2.1).

Para una enfermedad tan compleja en sus manifestaciones, el manejo es relativamente sencillo, económico y muy efectivo para salvar vidas, siempre y cuando se instauren intervenciones correctas y oportunas. La clave es el reconocimiento temprano y la comprensión de los problemas clínicos que se presentan en las diferentes fases de la enfermedad, lo cual lleva a un abordaje racional del manejo de los casos y a un buen resultado clínico. En el cuadro A se presenta una visión general de las buenas prácticas clínicas y las malas.

Las actividades (decisiones de triage y de manejo) en los niveles de atención primaria y secundaria (donde los pacientes son examinados y evaluados por primera vez) son críticos en el resultado clínico del dengue. Una respuesta directa y bien manejada no solo reduce el número de hospitalizaciones innecesarias, sino que salva la vida de los pacientes con dengue. La notificación temprana de los casos de dengue vistos en los centros de atención primaria y secundaria es crucial para la identificación de brotes y la iniciación de una respuesta temprana (capítulo 5). Se deben tener en cuenta los posibles diagnósticos diferenciales (cuadro B).

Figura 2.1 El curso de la enfermedad del dengue.



\*Fuente: adaptado de Yip (2) por los autores del capítulo.

### 2.1.1 Fase febril

Es típico que los pacientes desarrollen fiebre alta de forma abrupta. La fase febril aguda dura de 2 a 7 días y a menudo está acompañada de rubor facial, eritema de la piel, dolor corporal generalizado, mialgias, artralgias y cefalea (1). Algunos pacientes pueden tener dolor de garganta, faringe inyectada e inyección conjuntival. También son comunes la anorexia, las náuseas y el vómito. En la primera fase febril temprana, puede ser difícil el distinguir clínicamente el dengue de otras enfermedades febriles que no tienen relación alguna con el dengue. Si la prueba del tomiquete resulta positiva en esta fase aumenta las probabilidades de que sea dengue (3,4). Además, estas características clínicas son indistinguibles en los casos de dengue grave y no grave. Por lo tanto, el seguimiento de los casos para detectar los signos de alerta y otros parámetros clínicos (cuadro C) es crucial para reconocer la evolución hacia la fase crítica.

Se pueden observar manifestaciones hemorrágicas leves, como petequias y sangrado de mucosas (por ejemplo, nasal y de las encías) (3,5). El sangrado vaginal masivo (en mujeres en edad fértil) y el sangrado gastrointestinal pueden ocurrir en esta fase, pero no es lo común (5). El hígado a menudo está aumentado de tamaño y blando después de algunos días de fiebre (3). La anomalía más temprana en el cuadro hemático es una reducción progresiva del número total de glóbulos blancos, lo cual debe alertar al médico de una alta probabilidad de dengue.

### 2.1.2 Fase crítica

Alrededor del momento de la disminución de la fiebre, cuando la temperatura cae a 37,5°C o 38°C o menos y permanece por debajo de este valor, usualmente en los días 3 a 7 de la enfermedad, se puede presentar un aumento en la permeabilidad capilar junto con mayores valores del hematocrito (6,7). Esto marca el inicio de la fase crítica. El período de extravasación de plasma dura generalmente entre 24 y 48 horas.

La leucopenia progresiva (3) seguida de una rápida disminución del número de plaquetas precede usualmente la extravasación de plasma. En este momento, los pacientes que no presentan aumento de la permeabilidad capilar mejoran, mientras que los que tienen un aumento de la permeabilidad capilar pueden empeorar como resultado de la pérdida del volumen plasmático. El grado de extravasación varía. El derrame pleural y la ascitis se pueden detectar clínicamente dependiendo del grado de extravasación de plasma y del volumen de reemplazo de líquidos. Por tanto, la placa de tórax y el ultrasonido abdominal pueden ser herramientas útiles para el diagnóstico. Un aumento superior al valor de referencia del hematocrito a menudo refleja la gravedad de la extravasación de plasma.

El choque se presenta cuando hay una pérdida crítica del volumen plasmático debida a la extravasación. A menudo está precedido por signos de alerta. La temperatura corporal puede estar por debajo de lo normal cuando ocurre el choque. Con un choque prolongado, la hipoperfusión que se presenta resulta en deterioro orgánico progresivo, acidosis metabólica y coagulación intravascular diseminada. Esto, a su vez, lleva a una hemorragia seria que hace que el hematocrito disminuya en el choque grave. En lugar de la leucopenia que se observa generalmente durante



esta fase del dengue, el número total de glóbulos blancos puede aumentar en los pacientes con sangrado grave. Además, también se puede desarrollar un deterioro orgánico importante, con hepatitis, encefalitis o miocarditis, y, también sangrado grave, sin extravasación plasmática evidente o choque (8).

Se dice que los pacientes que mejoran después de la caída de la temperatura tienen dengue no grave. Algunos pacientes progresan a la fase crítica de extravasación de plasma sin que haya disminución de la temperatura y, en estos pacientes, se deben usar los cambios en el cuadro hemático completo para determinar la aparición de la fase crítica y la extravasación de plasma.

Los que empeoran, presentan signos de alerta. Esto se conoce como dengue con signos de alerta (cuadro C). Los casos de dengue con signos de alerta probablemente se recuperarán con rehidratación intravenosa temprana. Algunos casos pueden agravarse hasta llegar a dengue grave (vease más adelante).

### 2.1.3 Fase de recuperación

Si el paciente sobrevive a la fase crítica de 24 a 48 horas, en las siguientes 48 a 72 horas tiene lugar una reabsorción gradual de los líquidos del compartimiento extravascular. Mejora el bienestar general, regresa el apetito, disminuyen los síntomas gastrointestinales, se estabiliza el estado hemodinámico y se presenta diuresis. Algunos pacientes pueden tener una erupción parecida a “islas blancas en un mar rojo” (9). Algunos pueden presentar prurito generalizado. Son comunes en esta etapa la bradicardia y los cambios en el electrocardiograma.

El hematocrito se estabiliza o puede ser menor debido al efecto de dilución de los líquidos reabsorbidos. El conteo de leucocitos generalmente comienza a subir inmediatamente después de la disminución de la fiebre, aunque la recuperación del número de plaquetas generalmente es posterior al del número de leucocitos.

La insuficiencia respiratoria producida por el derrame pleural masivo y la ascitis puede ocurrir en cualquier momento si se han administrado líquidos intravenosos en exceso. Durante la fase crítica y la fase de recuperación, el reemplazo excesivo de líquidos se relaciona con edema pulmonar o insuficiencia cardíaca congestiva.

La tabla 2.1 resume los diversos problemas clínicos que se pueden presentar durante las distintas fases del dengue.

Tabla 2.1 Fase febril, clínica y de convalecencia del dengue

1	Fase febril	Deshidratación; la fiebre alta puede causar trastornos neurológicos y convulsiones febriles en niños pequeños.
2	Fase crítica	Choque a causa de la extravasación de plasma; hemorragia importante; deterioro de órganos.
3	Fase de convalecencia	Hipervolemia (sólo si la terapia de líquidos intravenosos ha sido excesiva o se ha extendido a esta fase)

### 2.1.4 Dengue grave

El dengue grave se define por una o más de las siguientes condiciones: (i) extravasación de plasma que puede conducir a choque (choque por dengue) o acumulación de líquidos, con insuficiencia respiratoria o sin ella, o ambas (ii) sangrado grave o deterioro de órganos grave, o ambos.

A medida que progresa la permeabilidad vascular del dengue, la hipovolemia empeora y termina en choque. Generalmente tiene lugar cuando baja la fiebre, usualmente en el día 4 ó 5 de la enfermedad (rango, entre los 3 y 7 días), precedido por los signos de alerta. En la etapa inicial del choque, el mecanismo de compensación que mantiene normal la presión sistólica también produce taquicardia y vasoconstricción periférica con reducción de la perfusión de la piel, lo que termina con extremidades frías y llenado capilar lento. De forma única, el valor de la presión diastólica se acerca al de la presión sistólica y la presión de pulso disminuye a medida que aumenta la resistencia vascular periférica. Los pacientes en choque por dengue a menudo permanecen conscientes y lúcidos. El médico sin experiencia puede obtener una presión sistólica normal y malinterpretar el estado crítico del paciente. Finalmente, hay una descompensación y las dos presiones desaparecen abruptamente. El choque hipotenso prolongado y la hipoxia pueden conducir a falla multiorgánica y a un curso clínico extremadamente difícil (cuadro D).

Se considera que el paciente está en choque si la presión de pulso (es decir, la diferencia entre la presión sistólica y diastólica) es igual o de menos de 20 mm Hg en niños o si la persona presenta signos de mala perfusión capilar (extremidades frías, llenado capilar lento o pulso acelerado). En los adultos, una presión de pulso igual o de menos de 20 mm Hg puede indicar un choque más grave. La hipotensión generalmente se asocia con choque prolongado que a menudo se complica debido a un sangrado masivo.

Los pacientes con dengue grave pueden presentar alteraciones de coagulación, aunque generalmente no son suficientes para causar sangrado masivo. Cuando ocurre un sangrado masivo, casi siempre se asocia con el choque profundo puesto que, junto con la trombocitopenia, la hipoxia y la acidosis, puede conducir a insuficiencia multiorgánica y a una avanzada coagulación intravascular diseminada. Se puede presentar sangrado masivo sin choque prolongado en los casos en los que se ha ingerido ácido acetil-salicílico (aspirina), ibuprofeno o corticosteroides.

Puede haber manifestaciones inusuales, incluyendo la insuficiencia hepática aguda y la encefalopatía, aún en ausencia de extravasación de plasma o de choque. La cardiomiopatía y la encefalitis también se han reportado en algunos casos de dengue. Sin embargo, la mayoría de las muertes por dengue se presentan en pacientes en choque profundo, en especial si la situación se ha complicado por la sobrecarga de líquidos.

Se debe considerar la posibilidad de dengue grave si el paciente es de un área de riesgo de dengue y presenta fiebre de 2 a 7 días de evolución, y cualquiera de las siguientes características:

- Evidencia de extravasación de plasma, como:
  - hematocrito elevado o aumento progresivo del mismo;
  - derrame pleural o ascitis;
  - compromiso circulatorio o choque (taquicardia, extremidades frías y húmedas, llenado capilar mayor de tres segundos, pulso débil o indetectable, reducción de la presión de pulso o, en el choque tardío, presión arterial no registrable).
- Sangrado significativo.
- Nivel alterado de conciencia (letargo o agitación, coma, convulsiones).
- Compromiso gastrointestinal importante (vómito persistente, dolor abdominal intenso o creciente, ictericia).
- Deterioro orgánico serio (insuficiencia hepática aguda, insuficiencia renal aguda, encefalopatía o encefalitis, u otras manifestaciones inusuales, cardiomiopatía) u otras manifestaciones inusuales.

## 2.2 Prestación de servicios clínicos y manejo de casos

### 2.2.1 Introducción

La reducción de la mortalidad del dengue requiere un proceso organizado que garantice el reconocimiento temprano de la enfermedad y su manejo y remisión del caso cuando sea necesario. El componente clave del proceso es la prestación de buenos servicios clínicos en todos los niveles de atención sanitaria, desde el nivel primario hasta el terciario. La mayoría de los pacientes con dengue se recuperan sin necesidad de hospitalización, mientras que algunos pueden progresar a la enfermedad grave. La aplicación de los principios simples y efectivos del triage y las decisiones de manejo en los niveles de atención primaria y secundaria, donde los pacientes son vistos y evaluados por primera vez, pueden ayudar a identificar a los pacientes en riesgo de desarrollar la enfermedad grave y que necesiten atención hospitalaria. Esto debe complementarse con un manejo oportuno y apropiado del dengue grave en los centros de referencia.

Las actividades del primer nivel de atención se deben enfocar en:

- reconocer que el paciente febril puede tener dengue;
- notificar en forma temprana a las autoridades de salud pública que el paciente es un caso sospechoso de dengue;
- atender a los pacientes en la fase febril temprana del dengue;
- reconocer la etapa temprana de extravasación de plasma o fase crítica e iniciar el reemplazo hidroelectrolítico;
- reconocer a los pacientes con signos de alarma que deben ser remitidos para hospitalización o terapia de líquidos intravenosos a un establecimiento sanitario de atención secundaria; y
- reconocer y manejar inmediata y adecuadamente la extravasación grave de plasma y choque, el sangrado masivo y el deterioro agudo de órganos.

### 2.2.2. Centros sanitarios de atención primaria y secundaria

En los niveles de atención primaria y secundaria, los establecimientos de atención de la salud son los responsables de la evaluación y tratamiento según el triage de las urgencias o casos ambulatorios.

El triage es el proceso de clasificación rápida de pacientes inmediatamente después de su arribo al hospital o establecimiento de salud con el fin de identificar a los que presenten dengue grave (que requieren tratamiento de emergencia inmediato para evitar su fallecimiento), los que presenten signos de alerta (se les debe dar prioridad mientras están en la fila de espera para que puedan ser evaluados y tratados sin demora) y los casos que no son urgentes (no tienen dengue grave ni signos de alerta).

Durante la fase febril temprana, a menudo no es posible predecir clínicamente si un paciente con dengue evolucionará a dengue grave. Se pueden presentar diversas manifestaciones graves a medida que la enfermedad avanza en la fase crítica, y los signos de alerta son buenos indicadores de un mayor riesgo de desarrollar dengue grave. Por lo tanto, el paciente debe ser evaluado médicamente todos los días en forma ambulatoria para detectar el progreso de la enfermedad mediante la revisión cuidadosa de las manifestaciones de dengue grave y signos de alerta.

Los profesionales de atención sanitaria de los primeros niveles de atención deben aplicar el enfoque por pasos, como se sugiere en la tabla 2.2.

Tabla 2.2 Enfoque por pasos para el manejo del dengue

<p>Paso I. Evaluación general</p> <p>I.1 Historia clínica, incluida la información sobre síntomas y la historia médica personal y familiar.</p> <p>I.2 Examen físico, incluida la evaluación física y mental completas.</p> <p>I.3 Investigación, incluidos los exámenes de laboratorio de rutina y el examen de laboratorio específico para el dengue</p>
<p>Paso II. Diagnóstico, evaluación de la fase y gravedad de la enfermedad</p>
<p>Paso III. Manejo</p> <p>III.1 Notificación de la enfermedad</p> <p>III.2 Decisiones sobre el manejo; según las manifestaciones clínicas y otras circunstancias, los pacientes pueden:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- ser enviados a casa (grupo A);</li><li>- ser remitidos para manejo hospitalario (grupo B);</li><li>- requerir tratamiento de emergencia y remisión urgente (grupo C).</li></ul>

La Sección 2.3 presenta las recomendaciones de tratamiento para los grupos A a C.

### 2.2.3 Centros de remisión

Los centros de remisión que reciben a pacientes con dengue gravemente enfermos deben poder prestar atención inmediata a los casos referidos. Las camas deben ponerse a disposición de los pacientes que satisfacen con los criterios de hospitalización, incluso si se tienen que diferir los casos electivos. Si es posible, debe haber un área designada para el grupo de pacientes con dengue, y una unidad de cuidados especiales para poder hacer un seguimiento más estricto a aquellos pacientes en estado de choque. Estas unidades deben contar con médicos y enfermeros que hayan sido capacitados para reconocer a los pacientes de alto riesgo y para instaurar el tratamiento y seguimiento apropiados.

Se pueden usar diferentes criterios para decidir cuándo transferir a un paciente a una unidad de cuidados especiales. Incluyen:

- presentación temprana de choque (en el día 2 o 3 de la enfermedad);
- extravasación de plasma, choque o ambas;
- pulso y presión arterial no detectables;
- sangrado masivo;

- sobrecarga de líquidos;
- deterioro de órganos (como daño hepático, cardiomiopatía, encefalopatía, encefalitis y otras complicaciones inusuales).

#### 2.2.4 Recursos necesarios

En la detección y manejo del dengue, se necesita contar con una gama de recursos para la prestación de buenos servicios clínicos en todos los niveles. Los recursos incluyen (10):

- Recursos humanos: el recurso más importante son los médicos y enfermeros capacitados. Se debe asignar un personal sanitario adecuado en el primer nivel de atención para ayudar en el triage y en el manejo de emergencia. Si es posible, se deben montar unidades de dengue dotadas con personal experimentado en los centros de remisión para que reciban los casos referidos, especialmente durante los brotes de dengue, cuando se necesita aumentar el personal.
- Área especial: se debe designar un área bien equipada y dotada para brindar atención médica inmediata y transitoria a los pacientes que requieren terapia de líquidos intravenosos hasta que puedan transferirse a un hospital o establecimiento médico de referencia.
- Recursos de laboratorio: los exámenes de laboratorio más importantes son la de los valores en serie del hematocrito y el examen completo de sangre. Estas determinaciones deben ser fácilmente accesibles desde el centro de salud. Los resultados deben estar disponibles en menos de dos horas en los casos graves de dengue. Si no se cuenta con servicios apropiados de laboratorio, el estándar mínimo es la determinación del hematocrito mediante muestra de sangre capilar (punción digital) en el punto de atención con el uso de una microcentrífuga.
- Elementos de consumo: se debe contar con líquidos intravenosos como cristaloides, coloides y equipo de venoclisis.
- Medicamentos: debe haber inventario suficiente de antipiréticos y sales de rehidratación oral. En los casos graves, se necesitan medicamentos adicionales (vitamina K1, gluconato de calcio,  $\text{NaHCO}_3$ , glucosa, furosemida, solución KCl, vasopresores e inotrópicos).
- Comunicación: se deben proporcionar instalaciones adecuadas para una buena comunicación, especialmente entre los niveles secundarios y terciarios de la salud y los laboratorios, lo que debe incluir la consulta telefónica.
- Banco de sangre: sólo un pequeño porcentaje de pacientes requerirá sangre y productos sanguíneos, pero deben estar listos y a disposición de los que lo necesiten.

#### 2.2.5 Educación y capacitación

Para garantizar la presencia de personal calificado en todos los niveles, la capacitación de médicos, enfermeros, trabajadores auxiliares de atención médica y personal de laboratorio debe ser una prioridad. Los programas de educación personalizada para los diferentes niveles de atención sanitaria que reflejan la capacidad local deben apoyarse e implementarse ampliamente. Los programas de educación deben desarrollar capacidades para triage efectivo y deben mejorar el reconocimiento, manejo clínico y diagnóstico de laboratorio del dengue.

Los comités nacionales deben supervisar y evaluar el manejo clínico y los resultados obtenidos. Los comités de revisión de los diferentes niveles (por ejemplo, nacional, estatal, distrital, hospitalario) deben revisar todas las muertes por dengue y, si fuere posible, todos los casos de dengue grave, evaluar el sistema de prestación de atención médica y proporcionar retroalimentación a los médicos sobre cómo mejorar la atención en salud.

En los países con dengue endémico, el conocimiento del dengue, de los vectores y de la transmisión de la enfermedad se debe incorporar a los planes curriculares. La población debe recibir educación sobre el dengue con el fin de facilitarles a los pacientes y sus familias su propio cuidado –de manera tal que estén preparados para buscar atención médica en el momento correcto, evitar la automedicación, identificar los sangrados de piel, considerar el día de la disminución de la fiebre (y durante 48 horas) como el momento en que, generalmente, se presentan las complicaciones y buscar los signos de alerta como el dolor abdominal intenso y continuo y vómitos frecuentes.

Los medios de comunicación pueden prestar una contribución importante si se les informa correctamente. Los talleres y los otros tipos de reuniones con periodistas, editores, artistas y ejecutivos pueden contribuir a diseñar la mejor estrategia para la educación sanitaria y la comunicación sin alarmar al público.

Durante la epidemia de dengue, los estudiantes de enfermería y de medicina junto con los activistas comunitarios pueden visitar las viviendas con el doble propósito de proporcionar educación sanitaria y rastrear activamente los casos de dengue. Esto ha demostrado ser factible, económico y efectivo (11) y debe coordinarse con las unidades de atención primaria de salud. Resulta útil tener información impresa sobre la enfermedad del dengue y sobre los signos de alerta para distribuirla entre los miembros de la comunidad. Los prestadores de atención médica deben incluir en su trabajo diario actividades de educación sanitaria, como la prevención de la enfermedad.

## 2.3 RECOMENDACIONES PARA EL TRATAMIENTO

### 2.3.1 Enfoque por pasos para el manejo del dengue (vease la tabla 2.2)

#### 2.3.1.1 Paso I—Evaluación general

##### Historia clínica

##### Debe incluir:

- fecha de la aparición de la fiebre o de la enfermedad;
- cantidad de ingestión oral;
- evaluación para detectar los signos de alerta (cuadro C);
- diarrea;
- cambios en el estado mental/convulsiones/mareos;
- producción de orina (frecuencia, volumen y hora de última micción);
- otros antecedentes pertinentes, tales como dengue en la familia o vecindario, viajes a áreas endémicas de dengue, condiciones co-existentes (por ejemplo, infancia, embarazo, obesidad, diabetes mellitus, hipertensión), excursiones a la selva y nadar en cataratas (considerar leptospirosis, tífus, malaria), relaciones sexuales sin protección o abuso de drogas (considerar enfermedad por la seroconversión aguda de VIH).

**Examen físico****Debe incluir:**

- evaluación del estado mental;
- evaluación del estado de hidratación;
- evaluación del estado hemodinámico (cuadro D);
- comprobar si hay taquipnea/respiración acidótica/derrame pleural;
- comprobar la presencia de abdomen blando/hepatomegalia/ascitis;
- examinar para detectar erupciones y manifestaciones de sangrado;
- prueba de tomiquete (repetirla si anteriormente resultó negativa o si no hay manifestación de sangrado).

**Resultados de laboratorio**

Se debe obtener un cuadro hemático completo en la primera consulta. La determinación del valor del hematocrito en la fase febril temprana establece la línea basal del paciente. El diagnóstico de dengue es muy probable si existe un conteo disminuido de leucocitos. Una disminución rápida del número de plaquetas junto con un hematocrito elevado en comparación con la línea basal sugiere el progreso hacia la fase crítica de la enfermedad o extravasación de plasma. En ausencia de la línea basal del paciente, se pueden usar los niveles de hematocrito de la población, específicos para la edad, como un sustituto durante la fase crítica.

Se deben practicar pruebas de laboratorio para confirmar el diagnóstico. Sin embargo, no es necesario para el manejo agudo de los pacientes, excepto en los casos con manifestaciones inusuales (capítulo 4).

Se debe considerar realizar pruebas adicionales según se indique (y si están disponibles). Éstas deben incluir pruebas de función hepática, glucosa, electrolitos séricos, urea y creatinina, bicarbonato o lactato, enzimas cardíacas, ECG y gravedad específica de la orina.

**2.3.1.2 Paso II—Diagnóstico, evaluación de la fase y gravedad de la enfermedad**

Con base en las evaluaciones de la historia clínica, el examen físico y el cuadro hemático completo y del hematocrito, el médico debe poder determinar si la enfermedad es dengue, en qué fase se encuentra (febril, crítica o de convalecencia), si hay signos de alerta, el estado de hidratación y hemodinámico del paciente y si el paciente requiere hospitalización (cuadros E y F).

**2.3.1.3 Paso III—Manejo****Notificación de la enfermedad**

En los países con dengue endémico, los casos sospechosos de dengue, dengue probable y dengue confirmado deben notificarse lo más pronto posible para que se puedan iniciar las medidas apropiadas de salud pública (capítulo 5). La confirmación por el laboratorio no es necesaria antes de la notificación, pero se debe obtener. En los países no endémicos, generalmente sólo se notifican los casos confirmados.

Los criterios sugeridos para la notificación temprana de los casos sospechosos son que el paciente viva o haya viajado a un área endémica de dengue, presente fiebre durante tres días o más, tenga bajos conteos o conteos decrecientes de glóbulos blancos o tenga trombocitopenia con prueba de tomiquete positiva o sin ella.

En los países con dengue endémico, mientras más tarde se haga la notificación, más difícil es prevenir la transmisión del dengue.

Decisiones sobre el manejo.

Dependiendo de las manifestaciones clínicas y de otras circunstancias, los pacientes pueden (12) ser enviados a casa (grupo A), ser remitidos para manejo hospitalario (grupo B) o requerir tratamiento y remisión urgentes (grupo C).

### 2.3.2 Tratamiento según los grupos A-C

#### 2.3.2.1 Grupo A – pacientes que pueden ser enviados a casa (vease la tarjeta de cuidados en casa para el dengue en el cuadro G)

Son los pacientes que pueden tolerar volúmenes adecuados de líquidos orales y orinar, por lo menos, una vez cada seis horas y que no tienen ningún signo de alerta, especialmente cuando la fiebre cede.

Los pacientes ambulatorios deben ser controlados diariamente para seguir la evolución de la enfermedad (disminución del número de leucocitos, disminución de la fiebre y presencia de signos de alerta) hasta que estén fuera del período crítico. Los pacientes con un hematocrito estable pueden enviarse a casa después de haberles advertido que regresen al hospital inmediatamente si desarrollan cualquiera de los signos de alerta y que deben observar el siguiente plan de acción:

- Estimular la ingestión de solución de rehidratación oral (SRO), jugos de fruta y otros líquidos que contengan electrolitos y azúcar para reemplazar las pérdidas causadas por la fiebre y el vómito. La ingestión adecuada de líquidos orales puede reducir el número de hospitalizaciones (13). [Precaución: los líquidos que contienen azúcar o glucosa pueden exacerbar la hiperglucemia del estrés fisiológico causado por el dengue y la diabetes mellitus].
- Administrar paracetamol para la fiebre alta si el paciente se siente incómodo. El intervalo de la dosis de paracetamol no debe ser menor de seis horas. Pasar una esponja tibia si el paciente aún presenta fiebre alta. No se debe administrar ácido acetil-salicílico (aspirina), ibuprofeno ni otros agentes antiinflamatorios no esteroideos (AINE) ya que estos medicamentos pueden agravar la gastritis o el sangrado). El ácido acetil-salicílico (aspirina) puede asociarse con el Síndrome de Reye.
- Instruir a quienes los cuiden que el paciente debe ser llevado inmediatamente al hospital si ocurre cualquiera de las siguientes condiciones: no hay mejoría clínica, hay deterioro cerca de la hora de la disminución de la fiebre, dolor abdominal intenso, vómito persistente, extremidades frías y húmedas, letargo o irritabilidad o agitación, sangrado (por ejemplo, heces negras o vómito de color café) o que no orine en más de 4 a 6 horas.

Los prestadores de atención médica deben controlar diariamente a los pacientes que se envían a casa para comprobar el patrón de temperatura, volumen de ingestión y pérdida de líquidos, producción de orina (volumen y frecuencia), presencia de signos de alerta, señales de extravasación de plasma o sangrado, valores del hematocrito y del conteo de leucocitos y plaquetas (vease grupo B).



### 2.3.2.2 Grupo B – pacientes que deben remitirse para el manejo hospitalario

Los pacientes pueden requerir hospitalización en un centro de atención secundaria para observación estricta, especialmente a medida que se acercan a la fase crítica. Incluye a los pacientes con signos de alerta, a aquellos con condiciones coexistentes que pueden complicar el dengue o su manejo (como embarazo, infancia, edad avanzada, obesidad, diabetes mellitus, falla renal, enfermedades hemolíticas crónicas) y aquellos con ciertas condiciones sociales (como vivir solos, o lejos de un establecimiento médico sin medios confiables de transporte).

Si el paciente presenta dengue con signos de alerta, el plan de acción debe ser el siguiente:

- Obtener un hematocrito de referencia antes de la terapia de líquidos. Proporcionar solamente soluciones isotónicas tales como solución salina al 0,9%, lactato de Ringer, o solución de Hartmann. Iniciar con 5 a 7 ml/kg por hora durante 1 a 2 horas, luego reducir a 3–5 ml/kg por hora durante 2 a 4 horas y luego reducir a 2–3 ml/kg por hora o menos según sea la respuesta clínica (cuadros H, J y K).
- Evaluar nuevamente el estado clínico y repetir el hematocrito. Si el hematocrito permanece igual o el aumento es mínimo, continuar con la misma tasa de aplicación (2–3 ml/kg por hora) durante otras 2 a 4 horas. Si los signos vitales están empeorando y el hematocrito está subiendo rápidamente, aumentar la tasa a 5–10 ml/kg por hora durante 1 a 2 horas. Volver a evaluar el estado clínico, repetir el hematocrito y revisar las tasas de infusión de líquido como corresponda.
- Administrar el mínimo volumen de líquidos intravenosos requerido para mantener una buena perfusión y producción de orina, aproximadamente 0,5 ml/kg por hora. Los líquidos intravenosos generalmente sólo se necesitan por 24 a 48 horas. Reducir gradualmente los líquidos intravenosos cuando disminuye la tasa de extravasación de plasma hacia el final de la fase crítica. Esto está indicado por la producción de orina o por la ingestión oral de líquidos adecuada, o por una disminución del hematocrito por debajo del valor de la línea basal en un paciente estable.
- Los prestadores de atención médica deben controlar estrictamente a los pacientes con signos de alerta hasta que termine el período de riesgo. Se debe mantener un balance detallado de los líquidos. Los parámetros que deben ser controlados incluyen los signos vitales y la perfusión periférica (cada 1 a 4 horas hasta que el paciente esté fuera de la fase crítica), producción de orina (cada 4 a 6 horas), hematocrito (antes del reemplazo de líquidos y después de ellos, luego cada 6 a 12 horas), glucemia y otras funciones orgánicas (como pruebas de función renal y hepática, perfil de coagulación, según lo indicado).

Si el paciente tiene dengue sin signos de alerta, el plan de acción debe ser el siguiente:

- Estimular la ingestión de líquidos orales. Si no los tolera, iniciar la terapia de líquidos intravenosos con solución salina al 0,9% o lactato de Ringer con dextrosa o sin ella, a la tasa de mantenimiento (cuadro H). Para pacientes obesos o con sobrepeso, utilizar el peso corporal ideal para el cálculo de la infusión de líquidos (cuadros J y K). Los pacientes pueden ser capaces de ingerir líquidos orales después de algunas horas de terapia de líquidos intravenosos. Por lo tanto, es necesario revisar frecuentemente la infusión de líquidos. Administrar el volumen mínimo requerido para mantener una buena perfusión y producción de orina. Los líquidos intravenosos generalmente sólo se necesitan durante 24 a 48 horas.
- Los prestadores de atención médica deben controlar estrictamente a los pacientes para comprobar el patrón de temperatura, el volumen de ingestión y pérdidas de líquidos, la producción de orina (volumen y frecuencia), la presencia de signos de alerta, el valor del hematocrito, y de los conteos de leucocitos y plaquetas (cuadro I). Se pueden practicar otras pruebas de laboratorio (como pruebas de la función hepática y renal) dependiendo del panorama clínico y de las facilidades del hospital o centro de salud.

### 2.3.2.3 Grupo C – pacientes que requieren tratamiento de emergencia y remisión urgente cuando tienen dengue grave

Son los pacientes que requieren tratamiento de emergencia y remisión urgente cuando están en la fase crítica de la enfermedad, es decir, cuando presentan:

- extravasación importante de plasma que conduce a choque por dengue, acumulación de líquidos con insuficiencia respiratoria, o ambas;
- hemorragias masivas;
- deterioro orgánico grave (daño hepático, insuficiencia renal, cardiomiopatía, encefalopatía o encefalitis).

Todos los pacientes con dengue grave deben ser hospitalizados con acceso a las unidades de cuidado intensivo y transfusiones de sangre. La reanimación justificada con líquidos intravenosos es esencial y, generalmente, la única intervención que se requiere. La solución de cristaloides debe ser isotónica y el volumen debe ser sólo el suficiente para mantener una circulación efectiva durante el período de la extravasación de plasma. Las pérdidas de plasma se deben reemplazar inmediata y rápidamente con solución isotónica de cristaloides o, en el caso de choque con hipotensión, soluciones de coloides (cuadro M). Si es posible, se deben obtener los valores del hematocrito antes de la reanimación con líquidos y después de ella.

El reemplazo de pérdidas mayores de plasma debe ser continuo para mantener una circulación efectiva durante 24 a 48 horas. Para los pacientes obesos o con sobrepeso, se debe utilizar el peso corporal ideal para calcular las tasas de infusión de líquidos (cuadros J y K). Se debe realizar una prueba de grupo sanguíneo y de compatibilidad para todos los pacientes con choque. La transfusión de sangre sólo se debe realizar en los casos con sangrado sospechoso o masivo.

La reanimación con líquidos debe estar claramente separada de la administración de líquidos simples. Esta es una estrategia en la que se administran mayores volúmenes de líquidos (por ejemplo, bolos de 10 a 20 ml) durante un lapso de tiempo limitado bajo estricto control para evaluar la respuesta del paciente y evitar el desarrollo de edema pulmonar. El grado de déficit de volumen intravascular varía en el choque por dengue. La ingestión es generalmente mayor que la producción y la relación entre ingestión y producción no es de utilidad para determinar las necesidades de reanimación con líquidos durante este período.

Las metas de la reanimación con líquidos incluyen mejorar la circulación central y periférica (disminuir la taquicardia, mejorar presión arterial, el volumen del pulso, extremidades tibias y rosadas y el tiempo de relleno capilar mayor de 2 segundos) y mejorar la perfusión de órganos –es decir, un nivel de consciencia estable (más alerta o menos agitado), producción de orina mayor o igual a 0,5 ml/kg por hora, lo cual disminuye la acidosis metabólica.

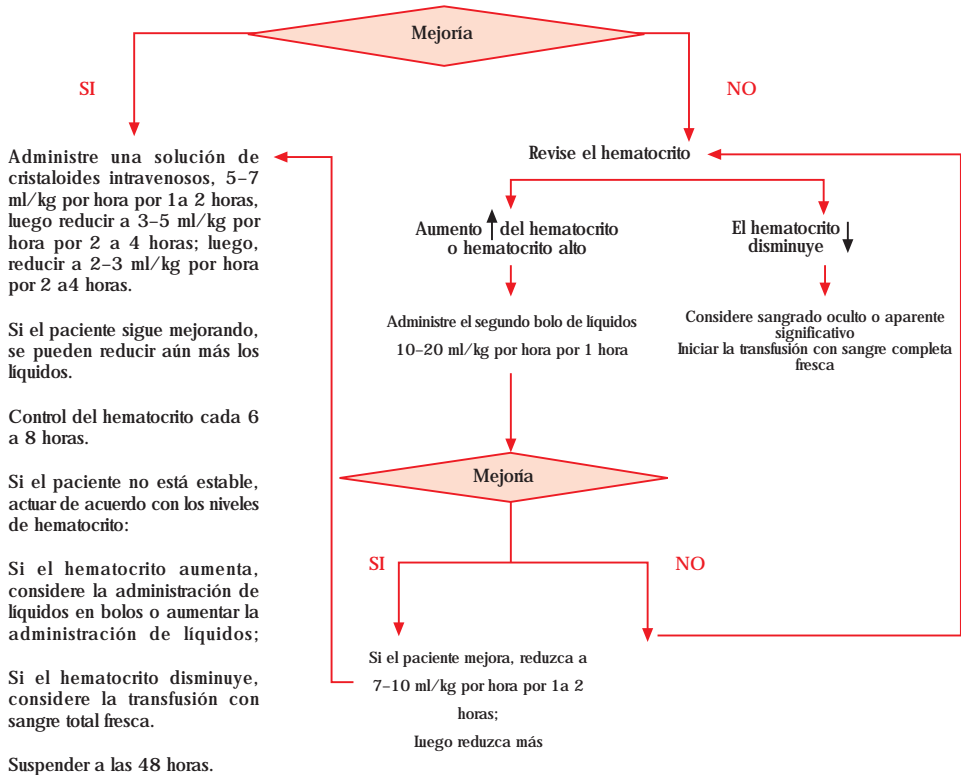
### Tratamiento del choque

El plan de acción para tratar a los pacientes con choque compensado es el siguiente (Cuadros D y N, y figura 2.2):

- Iniciar la reanimación con líquidos intravenosos con soluciones isotónicas de cristaloides, 5 a 10 ml/kg por hora durante una hora. Luego, se debe evaluar nuevamente la condición del paciente (signos vitales, tiempo de llenado capilar, hematocrito, producción de orina). Los pasos subsiguientes dependen de la situación.
- Si la condición del paciente mejora, los líquidos intravenosos se deben reducir gradualmente a 5–7 ml/kg por hora durante 1 a 2 horas, luego a 3–5 ml/kg por hora durante 2 a 4 horas, luego a 2–3 ml/kg por hora, y luego según el estado hemodinámico, el cual puede mantenerse hasta por 24–48 horas. (Véanse los cuadros H y J para obtener un estimado más apropiado de las necesidades normales de mantenimiento con base en el peso corporal ideal).
- Si los signos vitales todavía se encuentran inestables (es decir, el choque persiste), revisar el valor del hematocrito después del primer bolo. Si el hematocrito aumenta o todavía permanece elevado (>50%), repetir un segundo bolo de solución de cristaloides a 10–20 ml/kg por hora durante una hora. Si después de este segundo bolo se observa mejoría, reducir la tasa a 7–10 ml/kg por hora durante 1 a 2 horas y luego continuar reduciendo, según lo indicado anteriormente. Si el valor del hematocrito disminuye en comparación con el valor del hematocrito inicial (<40% en niños y mujeres adultas, <45% en hombres adultos), esto es indicativo de sangrado y de la necesidad de practicar pruebas de compatibilidad y transfundir sangre lo más pronto posible (véase tratamiento para complicaciones hemorrágicas).
- Se puede necesitar administrar más bolos de soluciones de cristaloides o coloidales durante las próximas 24 a 48 horas.

Figura 2.2 Algoritmo para el manejo de líquidos en el choque compensado

Choque compensado (presión sistólica estable pero tiene signos de perfusión disminuida)  
Reanimación con líquidos cristaloides isotónicos  
5-10 ml/kg por hora durante 1 hora



Los pacientes con choque e hipotensión se deben manejar con mayor vigor. El plan de acción para tratar a los pacientes con choque e hipotensión es el siguiente (cuadros D y N, figura 2.3):

- Inicie la reanimación con líquidos intravenosos, con solución de cristaloides o coloides (si están disponible) a 20 ml/kg con un bolo administrado en 15 minutos para sacar al paciente del choque lo más rápidamente posible.
- Si la condición del paciente mejora, administre una infusión de cristaloides o coloides de 10 ml/kg por hora durante una hora. Luego continúe con una infusión de cristaloides y reduzca gradualmente a 5-7 ml/kg por hora durante 1 a 2 horas, luego a 3-5 ml/kg por hora durante 2 a 4 horas, y luego a 2-3 ml/kg por hora o menos, lo que se puede mantener hasta por 24 a 48 horas (cuadro H).
- Si los signos vitales todavía están inestables (es decir, persiste el choque), analice el hematocrito obtenido antes del primer bolo. Si el hematocrito

era bajo (<40% en niños y mujeres adultas, <45% en hombres adultos), es indicativo de sangrado y de la necesidad de practicar pruebas de compatibilidad sanguínea y se debe transfundir sangre lo más pronto posible (véase el tratamiento para complicaciones hemorrágicas).

- Si el hematocrito era alto en comparación con el valor de línea basal (si no está disponible, utilizar la línea basal de la población), cambie los líquidos intravenosos a soluciones de coloides de 10 a 20 ml/kg como un segundo bolo en 30 minutos a una hora. Después del segundo bolo, evalúe nuevamente al paciente. Si la condición mejora, reduzca la tasa a 7–10 ml/kg por hora por 1 a 2 horas, luego cambie nuevamente a la solución de cristaloides y reduzca la tasa de infusión según lo que se indicó anteriormente. Si la condición todavía es inestable, repita el hematocrito después del segundo bolo.
- Si el hematocrito disminuye con respecto al valor anterior (<40% en niños y mujeres adultas, <45% en hombres adultos), esto es indicativo de sangrado y de la necesidad de realizar pruebas de compatibilidad y transfundir sangre lo más pronto posible (véase tratamiento para complicaciones hemorrágicas). Si el hematocrito aumenta con respecto al valor anterior o permanece muy alto (>50%), continúe con soluciones de coloides a 10–20 ml/kg como un tercer bolo durante una hora. Después de esta dosis, reduzca la tasa a 7–10 ml/kg por hora por 1 a 2 horas, luego cambie nuevamente a solución de cristaloides y reduzca la tasa de infusión según lo que se indicó anteriormente cuando mejore la condición del paciente.
- Es factible que se pueda necesitar la administración de más bolos de líquidos intravenosos en las siguientes 24 horas. La tasa y el volumen de cada bolo de infusión deben ajustarse a la respuesta clínica. Los pacientes con dengue grave deben hospitalizarse en el área de cuidados intensivos.

A los pacientes con choque por dengue se les debe controlar frecuentemente hasta que pase el período de peligro. Se debe mantener un balance detallado de toda la ingestión y eliminación.

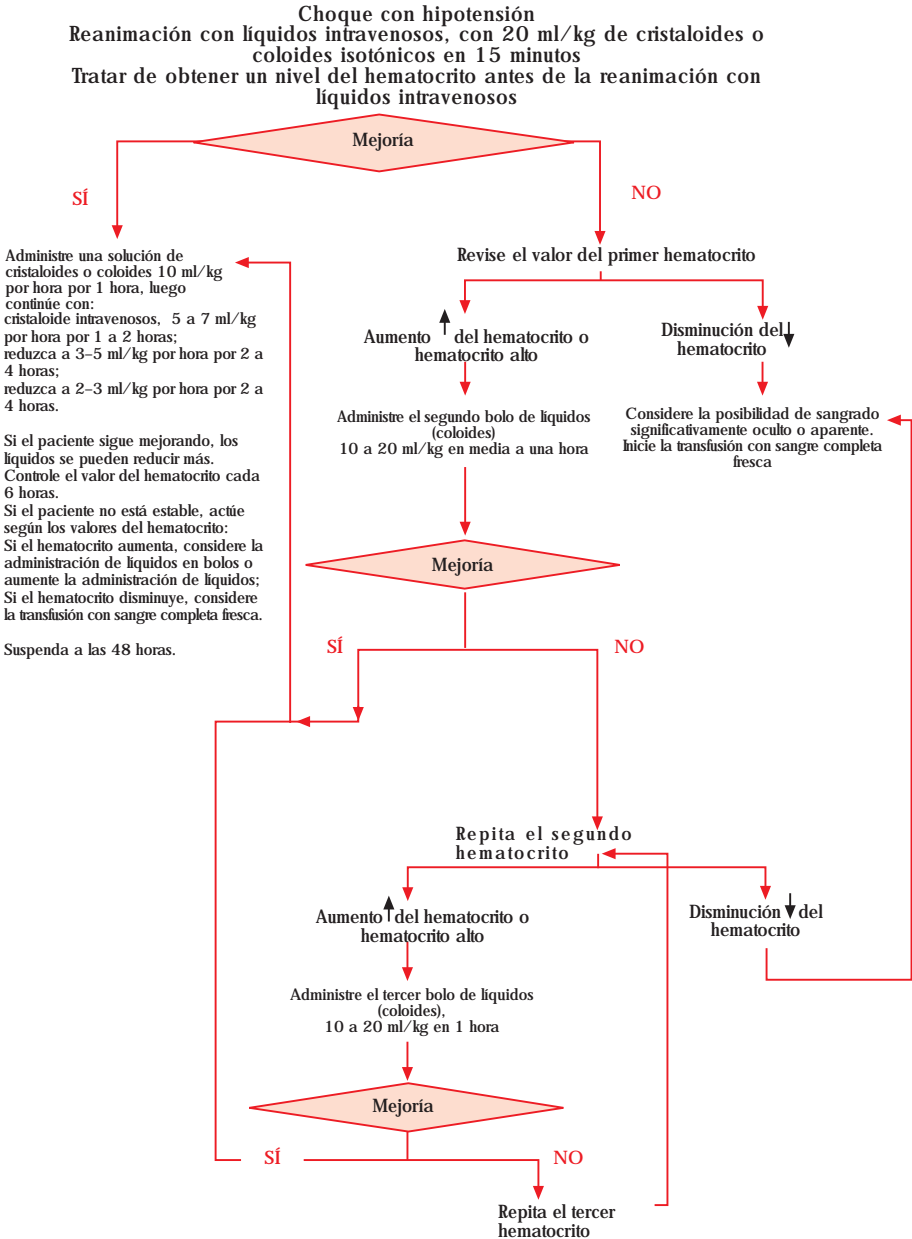
Los parámetros que se debe controlar incluyen los signos vitales y la perfusión periférica (cada 15 a 30 minutos hasta que el paciente salga del choque, luego cada 1 o 2 horas). En general, mientras mayor sea la tasa de infusión de líquidos, mayor debe ser la frecuencia de los controles y del examen del paciente con el fin de evitar la sobrecarga de líquidos, garantizando al mismo tiempo el reemplazo adecuado del volumen.

Si hay recursos disponibles, al paciente con dengue se le debe colocar una venoclisis tan pronto como sea posible. La razón es que en los estados de choque el estimativo de la presión arterial utilizando un mango inflable es generalmente inexacto. El uso de un catéter arterial permanente permite mediciones continuas y reproducibles de la presión arterial y la obtención frecuente de muestras de sangre, para basar las decisiones relacionadas con la terapia. El control mediante ECG y la oximetría del pulso deben estar disponibles en la unidad de cuidados intensivos.

La producción de orina se debe evaluar regularmente (cada hora hasta que el paciente salga del choque, luego cada 1 o 2 horas). El uso continuo de una sonda uretral permite realizar un control estricto de la producción de orina. Una producción de orina aceptable sería, aproximadamente, de 0,5 ml/kg por hora.

Se debe controlar el valor del hematocrito antes de la administración de los bolos de líquidos y después de ellos hasta que el paciente se encuentre estable, y luego cada 4 a 6 horas). Además, se debe realizar control de los gases arteriales y venosos, del lactato y del dióxido total de carbono o de bicarbonato (cada 30 minutos a una hora hasta que el paciente se encuentre estable, luego según lo que se indicó anteriormente), glucemia (antes de la reanimación con líquidos y repetir según lo que se indicó anteriormente) y otras funciones orgánicas (como pruebas de función renal y hepática, y perfil de coagulación, antes de la reanimación y según lo que se indicó anteriormente).

Figura 2.3 Algoritmo para el manejo de líquidos en el choque con hipotensión



Los cambios de los valores del hematocrito son una guía útil para el tratamiento. Sin embargo, los cambios se deben interpretar en conjunto con el estado hemodinámico, la respuesta clínica a la terapia de líquidos y el balance ácido-base. Por ejemplo, un aumento en el hematocrito o un hematocrito persistentemente alto junto con signos vitales inestables (especialmente, la reducción de la presión de pulso) indica extravasación activa de plasma y la necesidad de un bolo adicional de reemplazo de líquidos. Sin embargo, un aumento del hematocrito o un hematocrito persistentemente alto junto con un estado hemodinámico estable y adecuada eliminación de orina no requiere líquidos intravenosos adicionales. En el último caso, se debe continuar haciendo un control estricto y es muy probable que el hematocrito comience a bajar dentro de las próximas 24 horas a medida que se detiene la extravasación de plasma.

Una disminución en el hematocrito junto con signos vitales inestables (especialmente la disminución de la presión de pulso, taquicardia, acidosis metabólica, pobre producción de orina) indica hemorragia generalizada y la necesidad urgente de transfusión de sangre. Sin embargo, una disminución del valor del hematocrito junto con un estado hemodinámico estable y adecuada producción de orina indican hemodilución o reabsorción de líquidos extravasados, de modo que, en este caso, los líquidos intravenosos se deben descontinuar inmediatamente para evitar el edema pulmonar.

#### Tratamiento de las complicaciones hemorrágicas

Cualquier paciente con dengue puede presentar sangrado de las mucosas, pero si el paciente permanece estable con reanimación o reemplazo de líquidos, se debe considerar como un sangrado menor. El sangrado generalmente mejora rápidamente durante la fase de convalecencia. En los pacientes con trombocitopenia profunda, se debe garantizar el reposo estricto en cama y la protección contra el trauma para reducir el riesgo de sangrado. No se deben aplicar inyecciones intramusculares para evitar hematomas. Se debe observar que la transfusión profiláctica de plaquetas para la trombocitopenia intensa en pacientes que de otra forma están hemodinámicamente estables, no ha demostrado ser efectivas y no es necesaria (14).

Si se presenta sangrado masivo, generalmente proviene del tracto gastrointestinal o de la vagina en mujeres adultas. El sangrado interno puede no ser evidente durante muchas horas hasta que se eliminen las primeras heces negras.

Los pacientes en riesgo de sangrado masivo son aquellos:

- en choque prolongado o resistente al tratamiento;
- en choque con hipotensión e insuficiencia renal o hepática o acidosis metabólica grave y persistente;
- con administración de agentes antiinflamatorios no esteroideos;
- tienen enfermedad de úlcera péptica preexistente;
- en terapia de anticoagulantes;
- con cualquier forma de trauma, incluida la inyección intramuscular.

Los pacientes con condiciones hemolíticas están en riesgo de hemólisis aguda con hemoglobinuria y requieren transfusión de sangre.

El sangrado intenso se puede reconocer por:

- sangrado aparente persistente o grave en presencia de estado hemodinámico inestable, independientemente del valor del hematocrito;
- una disminución en el hematocrito después de la reanimación con líquidos junto con un estado hemodinámico inestable;
- choque resistente al tratamiento que no responde a la reanimación con líquidos a una tasa de 40 a 60 ml/kg;
- choque con hipotensión con hematocrito bajo o normal antes de la reanimación con líquidos;
- acidosis metabólica persistente o peor con una presión arterial sistólica bien mantenida o sin ella, especialmente en aquellos pacientes con abdomen blando y distensión.

La transfusión de sangre salva la vida y se debe administrar tan pronto como se sospeche o se tenga conocimiento del sangrado masivo. Sin embargo, se debe administrar con cuidado debido al riesgo de sobrecarga de líquidos. No se debe esperar a que el hematocrito disminuya demasiado antes de decidir hacer la transfusión de sangre. Se debe anotar que un hematocrito menor de 30% como factor indicativo de transfusión de sangre, según se recomienda en la Surviving Sepsis Campaign Guideline (Guía de la Campaña de Supervivencia de Septicemia) (15), no aplica al dengue grave. Esto se debe a que en el dengue, el sangrado usualmente ocurre después de un período de choque prolongado que es seguido por extravasación de plasma. Durante la extravasación de plasma, el hematocrito aumenta a valores relativamente altos antes del inicio del sangrado masivo. Cuando ocurre el sangrado, el hematocrito cae desde este valor alto. Como consecuencia, los valores del hematocrito no pueden ser tan bajos como en la ausencia de la extravasación de plasma.

El plan de acción para el tratamiento de las complicaciones hemorrágicas es el siguiente:

- Administre 5–10ml/kg de glóbulos rojos frescos empacados o 10–20 ml/kg de sangre completa fresca a una tasa apropiada y observe la respuesta clínica. Es importante que se administre sangre completa fresca o glóbulos rojos frescos. El suministro de oxígeno a nivel tisular es óptimo con niveles altos de 2,3 difosfoglicerato (2,3 DPG). La sangre almacenada pierde 2,3 DPG, y estos niveles bajos impiden la capacidad de la hemoglobina para liberar el oxígeno, lo que da como resultando hipoxia funcional del tejido. Una buena respuesta clínica incluye el mejoramiento del estado hemodinámico y del balance ácido-base.
- Considere la posibilidad de repetir la transfusión de sangre si existe pérdida adicional de sangre o si no se da el incremento apropiado del valor en el hematocrito después de la transfusión de sangre. Existe muy poca información para apoyar la práctica de transfundir concentrados de plaquetas o de plasma fresco congelado para el sangrado masivo. Esto se ha hecho cuando el sangrado masivo no se puede manejar usando solamente sangre completa fresca o glóbulos frescos empacados, pero puede exacerbarse la sobrecarga de líquidos.
- Se debe ejercer mucha precaución cuando se inserte un tubo nasogástrico, ya que puede causar hemorragia grave y bloquear la vía respiratoria. Un



tubo orogástrico lubricado puede minimizar el trauma durante la inserción. La inserción de catéteres venosos centrales se debe realizar junto con la guía de ultrasonido o por persona bien experimentada.

### 2.3.3 Tratamiento de las complicaciones y otras áreas de tratamiento

#### 2.3.3.1 Sobrecarga de líquidos

La sobrecarga de líquidos con grandes derrames pleurales y ascitis es una causa común de insuficiencia respiratoria aguda en el dengue grave. Otras causas de insuficiencia respiratoria incluyen el edema pulmonar agudo, acidosis metabólica por el choque grave y el síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (ARDS por sus siglas en inglés) (remítase al cuadro sobre el cuidado clínico para obtener una mayor guía sobre el manejo).

Las causas de la sobrecarga de líquidos son:

- exceso de líquidos intravenosos o administración demasiado rápida;
- uso incorrecto de las soluciones hipotónicas en lugar de soluciones isotónicas de cristaloides;
- uso inapropiado de grandes volúmenes de líquidos intravenosos en pacientes con sangrado masivo no reconocido;
- transfusión inapropiada de plasma fresco congelado, concentrados de plaquetas y crioprecipitados;
- continuación de líquidos intravenosos después que se haya resuelto la extravasación de plasma (24 a 48 horas a partir de la disminución de la fiebre);
- condiciones mórbidas preexistentes, tales como enfermedad cardíaca congénita o isquémica, enfermedades pulmonares y renales crónicas.

Las primeras características clínicas de la sobrecarga de líquidos son:

- insuficiencia respiratoria, dificultad para respirar;
- respiración rápida;
- retracción de la cavidad torácica;
- jadeo (en lugar de crepitaciones);
- grandes derrames pleurales;
- ascitis tensa;
- elevación de la presión venosa yugular.

Las características clínicas tardías son:

- edema pulmonar (expectoración con esputo rosado o espumoso con crepitaciones o sin ellas, cianosis);
- choque irreversible (insuficiencia cardíaca, a menudo en combinación con hipovolemia continua).

Las investigaciones adicionales son:

- placa de tórax en la que se aprecie cardiomegalia, derrame pleural, desplazamiento hacia arriba del diafragma por la ascitis y diferentes grados de la aparición de "alas de murciélago" con líneas B de Kerley o sin ellas, que sugieren sobrecarga de líquidos y edema pulmonar;
- ECG para excluir cambios isquémicos y arritmia;
- gases de sangre arterial;

- ecocardiograma para evaluar la función ventricular izquierda, las dimensiones y la discinesia regional de la pared que pueden sugerir enfermedad cardiaca isquémica subyacente;
- determinación de las enzimas cardíacas.

El plan de acción para el tratamiento de la sobrecarga de líquidos es el siguiente:

- se debe administrar terapia de oxígeno inmediatamente.
- se debe suspender la terapia de líquidos intravenosos durante la fase de convalecencia lo cual permite que el líquido en las cavidades pleurales y peritoneales regresen al compartimiento intravascular. Esto resulta en diuresis y la resolución del derrame pleural y de la ascitis. Para prevenir la sobrecarga de líquidos es esencial reconocer cuándo se debe disminuir o suspender la administración de líquidos intravenosos. Cuando se presentan los siguientes signos, los líquidos intravenosos se deben discontinuar o reducir a la tasa mínima necesaria para mantener la glucemia normal:
  - signos de cese de extravasación de plasma;
  - presión arterial, pulso y perfusión periférica estables;
  - el hematocrito disminuye en presencia de un buen volumen de pulso;
  - afebril durante más de 24 a 48 días (sin el uso de antipiréticos);
  - resolución de los síntomas intestinales y abdominales;
  - mejora la producción de orina.
- El manejo de la sobrecarga de líquidos varía de acuerdo con la fase de la enfermedad y el estado hemodinámico del paciente. Si el paciente tiene un estado hemodinámico estable y está fuera de la fase crítica (más de 24 a 48 horas de disminución de la fiebre), se deben suspender los líquidos intravenosos, pero continuar con el control estricto. Si fuere necesario, se debe administrar una dosis de furosemida oral o intravenosa en dosis de 0,1-0,5 mg/kg, una o dos veces al día; o una infusión continua de furosemida 0,1 mg/kg/ por hora. Se debe controlar el potasio en suero y corregir la hipopotasemia resultante.
- Si el paciente tiene un estado hemodinámico estable, pero todavía está dentro de la fase crítica, se deben reducir los líquidos intravenosos como corresponde. Evite el uso de diuréticos durante la fase de extravasación de plasma ya que pueden conducir a disminución del volumen intravascular.
- Los pacientes que continúan en choque con valores bajos o normales del hematocrito, pero que muestran signos de sobrecarga de líquidos, pueden tener hemorragias ocultas. La infusión adicional de grandes volúmenes de líquidos intravenosos sólo conducirá a malos resultados. La transfusión cuidadosa de sangre completa fresca se debe iniciar lo más pronto posible. Si el paciente sigue en choque y el hematocrito está elevado, puede ser beneficioso repetir pequeños bolos de una solución de coloides.

### 2.3.3.2 Otras complicaciones del dengue

Se puede presentar hiperglucemia e hipoglucemia, aun en ausencia de diabetes mellitus o de agentes hipoglicémicos. Los desequilibrios de electrolitos y ácido-base

también se observan con frecuencia en el dengue grave y, probablemente, están relacionados con pérdidas gastrointestinales por vómitos o diarrea o al uso de soluciones hipotónicas para la reanimación y corrección de la deshidratación. Se puede presentar hiponatremia, hipopotasemia, hipercalemia, desequilibrio del calcio sérico y acidosis metabólica (el bicarbonato de sodio para la acidosis metabólica no se recomienda cuando el pH es mayor o igual a 7,15) También se debe estar alerta de las infecciones concomitantes y de las infecciones hospitalarias.

### 2.3.3.3 Tratamiento de apoyo y terapia adyuvante

El tratamiento de apoyo y la terapia adyuvante pueden necesitarse en el dengue grave. Puede incluir:

- terapia de reemplazo renal con preferencia a hemodiálisis veno-venosa continua, ya que la diálisis peritoneal tiene el riesgo de sangrado;
- terapia vasopresora e inotrópica como medidas temporales para prevenir la hipotensión potencialmente fatal en el choque por dengue y durante la inducción para entubación, mientras se está llevando a cabo la corrección del volumen intravascular;
- tratamiento adicional del deterioro de órganos, como compromiso hepático grave, encefalopatía o encefalitis;
- tratamiento adicional de anomalías cardíacas, que se pueden presentar, como los trastornos de conducción, (este último generalmente no requiere intervenciones).

En este contexto, hay muy poca o ninguna información en favor del uso de esteroides o de inmunoglobulinas intravenosas, o del factor VII activado recombinante.

Refiérase a los cuadros estándar sobre la atención clínica para obtener información más detallada en relación con el tratamiento de las complicaciones y otras áreas de tratamiento.

## ANEXO

Cuadro A. Buenas y malas prácticas clínicas

	Buenas prácticas	Malas prácticas
1.	Evaluación y seguimiento de los pacientes con dengue no grave e instrucción detallada de los signos de alerta que se deben observar.	Enviar a la casa a los pacientes con dengue no grave sin ningún control ni instrucciones adecuadas
2.	Administración de paracetamol para la fiebre alta si el paciente se siente incómodo	Administración de ácido acetil-salicílico (aspirina) o ibuprofeno
3.	Obtención de los valores del hematocrito antes de la administración de líquidos y después de ellos.	No saber cuándo se solicita la determinación de los valores del hematocrito con respecto a la terapia de líquidos
4.	Evaluación clínica del estado hemodinámico antes de cada bolo de líquidos y después de administrarlo	Ninguna evaluación clínica del paciente según la terapia de líquidos
5.	Interpretación de los valores del hematocritos según la cantidad de líquidos administrados y la evaluación hemodinámica	Interpretación de los niveles del hematocrito independientemente del estado clínico
6.	Administración de líquidos intravenosos por presentar vómito en forma repetida o tener un hematocrito alto o que se eleva rápidamente	Administración de líquidos intravenosos a cualquier paciente con dengue no grave
7.	Uso de líquidos intravenosos isotónicos para el dengue grave	Uso de líquidos intravenosos hipotónicos para el dengue grave
8.	En los casos de dengue grave, la administración únicamente de la cantidad suficiente de líquidos para mantener una circulación efectiva durante el periodo de extravasación de plasma	Administración excesiva o prolongada de líquidos intravenosos para el dengue grave
9.	Evitar la aplicación de inyecciones intramusculares en los pacientes con dengue	Administración de inyecciones intramusculares a pacientes con dengue
10.	Determinación de la tasa de líquidos intravenosos y la frecuencia de control y determinación del hematocrito según la condición del paciente	Tasa de líquidos intravenosos fija y frecuencia invariable de control y determinación del hematocrito durante toda la hospitalización por dengue grave
11.	Control estricto de los valores de la glucemia	No controlar la glucemia, ni conocer el efecto hiperglucémico en la diuresis osmótica y confundir la hipovolemia
12.	Descontinuación o reducción de la terapia de líquidos una vez se establece el estado hemodinámico	Continuación y falta de revisión de la terapia de líquidos intravenosos una vez se estabiliza el estado hemodinámico

Cuadro B. Diagnóstico diferencial de la fiebre por dengue

Condiciones que se parecen a la fase febril de la infección del dengue	
Síndromes parecidos a la gripe	Influenza, sarampión, fiebre de Chikungunya, mononucleosis infecciosa, enfermedad por seroconversión de VIH
Enfermedades con erupción cutánea	Rubéola, sarampión, escarlatina, infección meningocócica, fiebre de Chikungunya, reacciones secundarias a medicamentos
Enfermedades diarreicas	Rotavirus, otras infecciones entéricas
Enfermedades con manifestaciones neurológicas	Meningoencefalitis Convulsiones febriles
Condiciones que se parecen a la fase crítica de la infección del dengue	
Infecciosas	Gastroenteritis aguda, malaria, leptospirosis, fiebre tifoidea, tífus, hepatitis viral, enfermedad por seroconversión aguda de VIH, septicemia bacteriana, choque séptico
Condiciones malignas	Leucemia aguda y otras condiciones malignas
Otras situaciones clínicas	<p>Abdomen agudo</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- apendicitis aguda</li> <li>- colecistitis aguda</li> <li>- intestino perforado</li> </ul> <p>Cetoacidosis diabética Acidosis láctica Leucopenia y trombocitopenia con sangrado o sin él Trastornos de las plaquetas Insuficiencia renal Insuficiencia respiratoria (respiración de Kussmaul) Lupus eritematoso sistémico</p>

Cuadro C. Señales de alerta

Clínicas	<p>Dolor abdominal o abdomen blando</p> <p>Vómito persistente</p> <p>Acumulación clínica de líquidos</p> <p>Sangrado de las mucosas</p> <p>Letargo, agitación</p> <p>Agrandamiento del hígado mayor de 2 cm</p>
De laboratorio	Aumento en el hematocrito concurrente con una rápida disminución del número de plaquetas

Cuadro D. Evaluación hemodinámica: secuencia de cambios hemodinámicos

Parámetros	Circulación estable	Choque compensado	Choque con hipotensión
Choque con hipotensión	Claro y lícido	Claro y lícido (el choque puede pasarse por alto si no se toca al paciente)	Cambios del estado mental (agitación, agresivo)
Tiempo de llenado capilar	Rápido (<2 s)	Prolongado (>2 s)	Muy prolongado, piel moteada
Extremidades	Extremidades tibias y rosadas	Extremidades periféricas frías	Extremidades frías y húmedas
Volumen del pulso periférico	Buen volumen	Débil y fibroso	Tenue o ausente
Ritmo cardiaco	Normal para la edad	Taquicardia	Taquicardia aguda con bradicardia en choque tardío
Presión arterial	Normal para la edad Presión normal del pulso para la edad	Presión sistólica normal, pero presión diastólica elevada. Disminución de la presión de pulso Hipotensión postural	Disminución de la presión de pulso (<20 mm Hg) Hipotensión (véase la definición a continuación) Presión arterial no registrable
Ritmo respiratorio	Normal para la edad	Taquipnea	Acidosis metabólica Hiperpnea o respiración de Kussmaul

**Definición de hipotensión:**

Presión arterial sistólica menor de 90 mm Hg o presión arterial media menor de 70 mm Hg en adultos o una disminución de la presión arterial sistólica mayor de 40 mm Hg o menor de 2 DE por debajo del rango normal para la edad.

En niños hasta 10 años de edad, el quinto percentil para la presión arterial sistólica se puede determinar mediante la fórmula:  $70 + (\text{edad en años} \times 2)$  mm Hg.

Cuadro E. Criterios de hospitalización

Signos de alerta	Cualquiera de los signos de alerta (cuadro C)
Signos y síntomas relacionados con la hipotensión (posible extravasación de plasma)	Paciente deshidratado, incapaz de tolerar líquidos orales Vértigos o hipotensión postural Transpiración profusa, desfallecimiento, postración durante la defervescencia Hipotensión o extremidades frías
Sangrado	Sangrado espontáneo, independientemente del conteo de plaquetas
Deterioro de órganos	Renal, hepático, neurológico o cardíaco - hígado agrandado y blando, aunque aún no esté en choque - dolor abdominal o insuficiencia respiratoria, cianosis
Hallazgos mediante exámenes adicionales	Hematocrito elevado Denname pleural, ascitis o engrosamiento asintomático de la vesícula biliar;
Condiciones coexistentes	Embarazo Condiciones mórbidas coexistentes, como diabetes mellitus, hipertensión, úlcera péptica, anemias hemolíticas y otras Sobrepeso u obesidad (acceso venoso rápido difícil en emergencia) Infancia o edad avanzada
Circunstancias sociales	Vivir solo Vivir lejos de un establecimiento médico Sin medios de transporte confiables

Cuadro F. Criterios para dar de alta (deben estar presentes todas las condiciones siguientes)

Clínicas	48 horas sin fiebre Mejoría del estado clínico (bienestar general, apetito, estado hemodinámico, producción de orina, sin insuficiencia respiratoria)
Laboratorio	Tendencia creciente del número de plaquetas Hematocrito estable sin líquidos intravenosos

Cuadro G. Tarjeta de cuidados en casa para el dengue

Tarjeta de cuidados en casa para el dengue (lleve esta tarjeta al establecimiento médico en cada visita)						
<p>¿Qué se debe hacer?</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Reposo adecuado en cama</li> <li>• Consumo adecuado de líquidos (&gt;5 vasos para adultos de tamaño promedio o según corresponde en niños)             <ul style="list-style-type: none"> <li>- Leche, jugo de frutas (precaución con los pacientes diabéticos) y solución isotónica de electrolitos (sales de rehidratación oral) y agua de cebada/arroz.</li> <li>- El agua comiente por sí sola puede causar desequilibrio electrolítico.</li> </ul> </li> <li>• Tomar paracetamol (no más de 4 g por día para adultos y según corresponde en niños)</li> <li>• Pasar una esponja tibia por la piel</li> <li>• Buscar los lugares de criaderos de mosquitos en la casa y alrededor de ella y eliminarlos</li> </ul> <p>¿Qué se debe evitar?</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• No tome ácido acetil-salicílico (aspirina), ácido mefenémico (Ponstan®), ibuprofeno ni otros agentes antiinflamatorios no esteroides (AINE) ni esteroides. Si usted ya está tomando estos medicamentos, consulte con su médico.</li> <li>• Los antibióticos no son necesarios.</li> </ul> <p>Si se observa cualquiera de las siguientes condiciones, lleve al paciente inmediatamente al hospital más cercano. Estos son los signos de alerta de peligro:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sangrado:             <ul style="list-style-type: none"> <li>- manchas o parches rojos en la piel</li> <li>- sangrado nasal o de las encías</li> <li>- vómito de sangre</li> <li>- heces de color negro</li> <li>- menstruación abundante o sangrado vaginal</li> </ul> </li> <li>• Vómitos frecuentes</li> <li>• Dolor abdominal agudo</li> <li>• Adormecimiento, confusión mental o convulsiones</li> <li>• Manos y pies pálidos, fríos o húmedos</li> <li>• Dificultad para respirar</li> </ul>						
Control de los resultados de laboratorio						
	Primera consulta					
Fecha						
Hematocrito						
Número de leucocitos						
Número de plaquetas						

**Cuadro H. Cálculos para el mantenimiento normal de la infusión de líquidos intravenosos**

<p>El mantenimiento normal de líquidos por hora se puede calcular con base en la siguiente fórmula* (equivalente a la fórmula Holliday-Segar):</p> <p style="text-align: center;">4 ml/kg por hora por los primeros 10 kg de peso corporal                  + 2 ml/kg por hora por los siguientes 10 kg de peso corporal                  + 1 ml/kg por hora por los kg siguientes de peso corporal</p> <p>*Para los pacientes con sobrepeso u obesos, el cálculo del mantenimiento normal de líquidos está basado en el peso corporal ideal (Adaptado de la referencia 16)</p>
<p>El peso corporal ideal para los adultos con sobrepeso u obesos se puede calcular con base en la siguiente fórmula</p> <p>Mujeres: <math>45,5 \text{ kg} + 0,91(\text{altura} - 152,4) \text{ cm}</math>                  Hombres: <math>50,0 \text{ kg} + 0,91(\text{altura} - 152,4) \text{ cm}</math>                  (17)</p>

**Cuadro J. Esquema de mantenimiento de líquidos por hora para pacientes obesos o con sobrepeso**

Peso corporal ideal estimado (kg)	Mantenimiento normal de líquidos (ml/hora) basado en la fórmula Holliday-Segar	Esquema de líquidos basado en 2-3 ml/kg por hora (ml/hora)	Esquema de líquidos basado en 1,5-2 ml/kg por hora (ml/hora)
5	10	10-15	
10	20	20-30	
15	30	30-45	
20	60	40-60	
25	65	50-75	
30	70	60-90	
35	75	70-105	
40	80	80-120	
50	90	100-150	
60	100		90-120
70	110		105-140
80	120		120-150

**Notas:**

Para los adultos con peso corporal ideal mayor de 50 kg se puede usar 1,5-2 ml/kg para hacer cálculos rápidos del mantenimiento del esquema de líquidos por hora.

Para los adultos con peso corporal ideal menor o igual a 50 kg se puede usar 2-3 ml/kg para hacer cálculos rápidos del mantenimiento del régimen de líquidos por hora.

**Cuadro K. Peso corporal ideal estimado para pacientes obesos o con sobrepeso**

Altura (cm)	Peso corporal ideal (kg) estimado para hombres adultos	Peso corporal ideal (kg) estimado para mujeres adultas
150	50	45.5
160	57	52
170	66	61.5
180	75	70



Cuadro L. Ejemplo de un cuadro de seguimiento para dengue

Parámetros	Hora y fecha					
Temperatura corporal						
Ritmo respiratorio						
Ritmo cardiaco						
Presión arterial						
Presión/volumen del pulso						
Tiempo de llenado capilar						
Temperatura de las extremidades						
Dolor abdominal						
Vómito						
Sangrado						

Cuadro M. Selección de los líquidos intravenosos para la reanimación

Con base en ensayos clínicos controlados de asignación aleatoria que comparan los diferentes tipos de esquema de reanimación con líquidos en el choque del dengue en niños, no existe una ventaja clara del uso de coloides en lugar de cristaloides en términos del resultado general. Sin embargo, los coloides pueden ser la elección de preferencia si la presión arterial tiene que restaurarse con urgencia, es decir, en aquellos pacientes con una presión de pulso menor de 10 mm Hg. Los coloides han demostrado que restauran el índice cardiaco y reducen el valor del hematocrito en forma más rápida que los cristaloides en pacientes con choque intratable (18-20).

El líquido fisiológico ideal es aquel que se asemeja mucho al de los compartimientos de líquidos extracelulares e intracelulares. Sin embargo, los líquidos disponibles tienen sus propias limitaciones cuando se usan en grandes volúmenes. Por lo tanto, se recomienda entender las limitaciones de estas soluciones para evitar sus respectivas complicaciones.

**Cristaloides**

**Solución salina al 0,9% (solución salina normal)**  
 El cloruro normal del plasma varía entre 95 y 105 mmol/l. La solución salina al 0,9% es una opción apropiada para la reanimación inicial con líquidos, pero los volúmenes grandes y repetidos de esta solución pueden conducir a acidosis hiperclorémica. La acidosis hiperclorémica puede agravar o confundirse con la acidosis láctica por el choque prolongado. El control de los niveles de cloruro y de lactato ayuda a identificar este problema. Cuando el nivel de cloruro en suero excede el rango normal, se aconseja cambiar a otras alternativas, como el lactato de Ringer.

**Lactato de Ringer**

El lactato de Ringer tiene menor contenido de sodio (131 mmol/l) y cloruro (115 mmol/l) y una osmolalidad de 273 mOsm/l. Puede no ser apropiado para la reanimación de pacientes con hiponatremia aguda. Sin embargo, es una solución apropiada después de que se ha administrado solución salina al 0,9% y el nivel de cloruro en suero ha excedido el rango normal. El lactato de Ringer probablemente debe evitarse en la insuficiencia hepática y en pacientes que toman metformina en los que puede deteriorar el metabolismo del lactato.

**Coloides**

Los tipos de coloides son soluciones basadas en gelatina, dextrina o almidón. Una de las mayores inquietudes relacionadas con su uso es el impacto en la coagulación. Teóricamente, las dextrinas se unen al factor von Willebrand/complejo del Factor VIII y deterioran la coagulación al máximo. Sin embargo, no se observó que esto tuviera significado clínico en la reanimación con líquidos en el choque por dengue. De todos los coloides, la gelatina tiene el menor efecto en la coagulación, pero el mayor riesgo de presentar reacciones alérgicas. Las reacciones alérgicas, como fiebre y escalofríos, también se han observado en la dextrina 70. La dextrina 40 puede causar potencialmente una lesión renal osmótica en los pacientes hipovolémicos.

**DIAGNÓSTICO PRESUNTIVO**

Vivir en un área endémica de dengue o viajar a ella  
 Fiebre y dos de los siguientes criterios:

- Anorexia y náuseas
- Erupción cutánea
- Malestar y dolores
- Signos de alerta
- Leucopenia
- Prueba de tomiquete positiva

Dengue confirmado por laboratorio

(Importante cuando no hay signos de extravasación de plasma)

**MANEJO DE CASOS****SIGNOS DE ALERTA\***

- Dolor abdominal o abdomen blando
- Vómito persistente
- Acumulación clínica de líquidos
- Sangrado de mucosas
- Letargo, agitación
- Agrandamiento del hígado >2 cm
- Laboratorio: aumento del hematocrito junto con rápida disminución del número de plaquetas

\* Requiere observación estricta e intervención médica

**NEGATIVO**

Condiciones co-existentes  
 Circunstancias sociales

**NEGATIVO**

**DENGUE SIN SIGNOS DE ALERTA**

**POSITIVO**

**DENGUE CON SIGNOS DE ALERTA**

**Grupo A**  
 (Puede ser enviado a casa)

**Grupo B**  
 (Remitido para atención hospitalaria)

**Criterios del grupo**  
 Pacientes que no tienen signos de alerta Y que pueden:

- tolerar volúmenes adecuados de líquidos orales
- eliminar orina, por lo menos, una vez cada 6 horas

**Pruebas de laboratorio**

- Hemograma
- hematocrito

**Tratamiento**  
 Recomendación para:

- reposo adecuado en cama
- consumo adecuado de líquidos
- Paracetamol, 4 g máximo por día en adultos y según corresponde en niños.

Los pacientes con un hematocrito estable pueden ser enviados a casa.

**Control**  
 Revisión diaria para conocer la evolución de la enfermedad

- disminución de la fiebre
- signos de alerta (hasta estar fuera del período crítico).

Recomendación para el regreso inmediato al hospital si presenta cualquiera de los signos de alerta y

- recomendación por escrito para el manejo (por ejemplo, tarjeta de cuidados en casa para el dengue).

**Criterios de grupo**  
 Pacientes con cualquiera de las siguientes características:

- condiciones coexistentes, tales como embarazo, infancia, vejez, diabetes mellitus, insuficiencia renal
- circunstancias sociales, como vivir solo, vivir lejos de un hospital

**Pruebas de laboratorio**

- hemograma
- hematocrito

**Tratamiento**

- Promover líquidos orales. Si no se toleran, iniciar terapia de líquidos intravenosos con solución salina al 0,9% o lactato de Ringer a la tasa de mantenimiento.

**Control**  
 De:

- curva de temperatura
- volumen de ingestión y pérdida de líquidos
- producción de orina (volumen y frecuencia)
- signos de alerta
- hematocrito, número de leucocitos y plaquetas.

O: signos de alerta existentes

**Pruebas de laboratorio**

- hemograma
- hematocrito

**Tratamiento**  
 Obtener el valor del hematocrito de referencia antes de la terapia de líquidos. Administrar soluciones isotónicas tales como solución salina al 0,9%, lactato de Ringer. Iniciar con 5-7 ml/kg por hora por 1 a 2 horas, luego reducir a 3-5 ml/kg por hora por 2 a 4 horas y luego reducir a 2-3 ml/kg por hora o menos de acuerdo con la respuesta clínica

Evaluar nuevamente el estado clínico y repetir el hematocrito:

- si el hematocrito permanece igual o el aumento es mínimo, continúe con 2-3 ml/kg por hora por otras 2 a 4 horas;
- si los signos vitales empeoran y el hematocrito se eleva rápidamente, aumente la tasa a 5-10 ml/kg por hora por 1 a 2 horas.

Evaluar nuevamente el estado clínico, repetir el hematocrito y revisar las tasas de infusión de líquidos como corresponde:

- reducir los líquidos intravenosos gradualmente cuando la extravasación de plasma disminuya hacia el fin de la fase crítica.

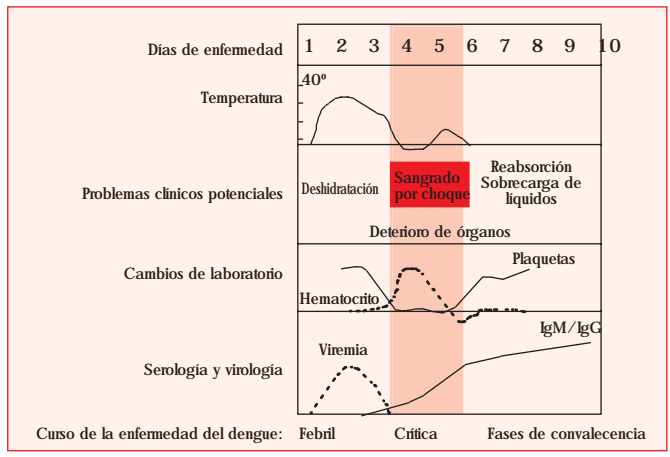
Esto está indicado por:

- producción adecuada de orina y la ingestión de líquidos
- Disminución del hematocrito por debajo del valor de línea basal en un paciente estable.

**Control**  
 De:

- signos vitales y perfusión periférica (cada 1 a 4 horas hasta que el paciente salga de la fase crítica)
- producción de orina (cada 4 a 6 horas)
- hematocrito (antes y después del reemplazo de líquidos, luego cada 6 a 12 horas)
- glucemia
- otras funciones de órganos (pruebas de función renal y hepáticas, perfil de coagulación, según esté indicado).

# DE DENGUE



POSITIVO

DENGUE GRAVE

## Grupo C (Requiere tratamiento de emergencia)

### Criterios de grupo

Pacientes con cualquiera de las siguientes características:

- extravasación grave de plasma con choque o acumulación de líquidos con insuficiencia respiratoria
- sangrado masivo
- deterioro grave de órganos

### Pruebas de laboratorio

- hemograma
- hematocrito
- otras pruebas de función de órganos según esté indicado

### Tratamiento del choque compensado

- Comenzar la resucitación con líquidos intravenosos con soluciones isotónicas de cristaloides a 5-10 ml/kg/hora durante una hora. Volver a evaluar la condición del paciente.

### Si el paciente mejora:

- los líquidos intravenosos se deben reducir gradualmente a 5-7 ml/kg por hora por 1 a 2 horas, luego a 3-5 ml/kg por hora por 2 a 4 horas, luego a 2-3 ml/kg por hora por 2 a 4 horas y luego reducir más dependiendo del estado hemodinámico;
- Los líquidos intravenosos se pueden mantener hasta por 24-48 horas.

### Si el paciente sigue inestable:

- revisar el valor del hematocrito después del primer bolo;
- si el hematocrito aumenta o todavía está elevado (>50%), repetir un segundo bolo de solución de cristaloides a 10-20 ml/kg por hora durante una hora.
- si hay mejoría después del segundo bolo, reducir la tasa a 7-10 ml/kg por hora por 1 a 2 horas y continuar reduciendo según se indicó arriba;
- Si el hematocrito disminuye, indica sangrado y la necesidad de realizar prueba de compatibilidad sanguínea y transfundir sangre lo más pronto posible.

### Tratamiento del choque con hipotensión

Iniciar la reanimación con líquidos intravenosos con solución de cristaloides o coloides a 20 ml/kg como un bolo en 15 minutos.

### Si el paciente mejora:

- administre una solución de cristaloides/coloides de 10 ml/kg por hora en 1 hora, luego reducir gradualmente como se indicó anteriormente.

### Si el paciente sigue inestable:

- revisar el valor del hematocrito realizado antes del primer bolo;
- si el valor del hematocrito era bajo (<40% en niños y mujeres adultas, <45% en hombres adultos) indica sangrado y la necesidad de realizar una prueba de compatibilidad sanguínea y transfundir sangre (véase más atrás);
- si el valor del hematocrito estaba elevado en comparación con el valor de la línea basal, cambiar a coloides intravenosos a 10-20 ml/kg como un segundo bolo en 30 minutos a 1 hora; volver a evaluar después del segundo bolo.
- si el paciente está mejorando, reducir la tasa a 7-10ml/kg por hora por 1 a 2 horas, luego volver a los cristaloides intravenosos y reducir las tasas según se indicó anteriormente;
- si la condición todavía es inestable, repita el hematocrito después del segundo bolo.
- si el valor del hematocrito disminuye, esto indica sangrado (véase más atrás);
- si el valor del hematocrito aumenta o permanece alto (>50%), continuar con la infusión de coloides a 10-20 ml/kg como un tercer bolo en 1 hora, luego reducir a 7-10 ml/kg por hora por 1 a 2 horas, luego volver a cambiar a solución de cristaloides y reducir la tasa según se indicó anteriormente.

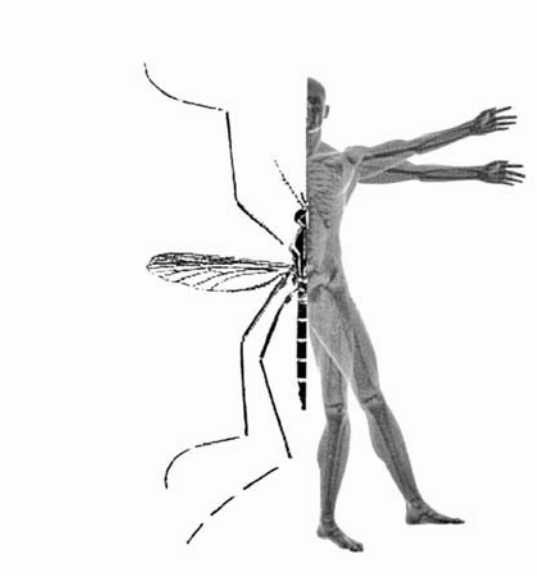
### Tratamiento de las complicaciones hemorrágicas

Administrar 5-10 ml/kg de glóbulos rojos frescos empacados o 10-20 ml/kg de sangre completa fresca.

## 2.4 Referencias

1. Rigau-Perez JG et al. Dengue and dengue haemorrhagic fever. *Lancet*, 1998, 352:971–977.
2. Yip WCL. Dengue haemorrhagic fever: current approaches to management. *Medical Progress*, October 1980.
3. Kalayanarooj S et al. Early clinical and laboratory indicators of acute dengue illness. *Journal of Infectious Diseases*, 1997, 176:313–321.
4. Phuong CXT et al. Evaluation of the World Health Organization standard tourniquet test in the diagnosis of dengue infection in Vietnam. *Tropical Medicine and International Health*, 2002, 7:125–132.
5. Balmaseda A et al. Assessment of the World Health Organization scheme for classification of dengue severity in Nicaragua. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 2005, 73:1059–1062.
6. Srikiatkachom A et al. Natural history of plasma leakage in dengue hemorrhagic fever: a serial ultrasonic study. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 2007, 26(4):283–290.
7. Nimmannitya S et al. Dengue and chikungunya virus infection in man in Thailand, 1962–64. Observations on hospitalized patients with haemorrhagic fever. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 1969, 18(6):954–971.
8. Martínez-Torres E, Polanco-Anaya AC, Pleites-Sandoval EB. Why and how children with dengue die? *Revista cubana de medicina tropical*, 2008, 60(1):40–47.
9. Nimmannitya S. Clinical spectrum and management of dengue haemorrhagic fever. *Southeast Asian Journal of Tropical Medicine and Public Health*, 1987, 18(3):392–397.
10. Martínez E. A Organizacao de Assistencia Medica durante uma epidemia de FHD-SCD. In: *Dengue*. Rio de Janeiro, Editorial Fiocruz, 2005 (pp 222–229).
11. Lemus ER, Estevez G, Velazquez JC. Campana por la Esperanza. *La Lucha contra el Dengue (El Salvador, 2000)*. La Habana, Editors Política, 2002.
12. Martínez E. Preventing deaths from dengue: a space and challenge for primary health care. *Pan American Journal of Public Health*, 2006, 20:60–74.
13. Harris E et al. Fluid intake and decreased risk for hospitalization for dengue fever, Nicaragua. *Emerging Infectious Diseases*, 2003, 9:1003–1006.
14. Lum L et al. Preventive transfusion in dengue shock syndrome – is it necessary? *Journal of Pediatrics*, 2003, 143:682–684.
15. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Critical Care Medicine*, 2008, 36:296–327.
16. WHO. *Dengue haemorrhagic fever: diagnosis, treatment, prevention and control*, 2nd edition. Organización Mundial de la Salud, Ginebra 1997

17. Gilbert DN et al. *The Sanford guide to antimicrobial therapy* 2007, 37th ed. Sperryville, VA, Antimicrobial Therapy, Inc., 2007 (p 87).
18. Dung NM, Day NP, Tam DT. Fluid replacement in dengue shock syndrome: a randomized, double-blind comparison of four intravenous-fluid regimens. *Clinical Infectious Diseases*, 1999, 29:787–794.
19. Ngo NT, Cao XT, Kneen R. Acute management of dengue shock syndrome: a randomized double-blind comparison of 4 intravenous fluid regimens in the first hour. *Clinical Infectious Diseases*, 2001, 32:204–213.
20. Wills BA et al. Comparison of three fluid solutions for resuscitation in dengue shock syndrome. *New England Journal of Medicine*, 2005, 353:877–889.



# CAPÍTULO 3

## MANEJO DE VECTORES Y PRESTACIÓN DE SERVICIOS PARA EL CONTROL DE VECTORES





## CAPÍTULO 3. MANEJO DE VECTORES Y PRESTACIÓN DE SERVICIOS PARA EL CONTROL DE VECTORES

### 3.1 PANORAMA GENERAL

La prevención o reducción de la transmisión del virus del dengue depende enteramente del control de los mosquitos vectores o la interrupción del contacto humano-vector.

Las actividades para controlar la transmisión deben estar dirigidas a *Ae. aegypti* (el vector principal) en los hábitats de sus etapas inmaduras y adultas en las viviendas y alrededores, así como en otros lugares donde se presenta el contacto humano-vector (por ejemplo, escuelas, hospitales y lugares de trabajo), a menos que exista sólida evidencia de que *Ae. albopictus* u otras especies de mosquito sean los vectores locales del dengue. *Aedes aegypti* prolifera en muchos recipientes llenos de agua para determinados propósitos en las viviendas, tales como aquellos que se usan para el almacenamiento de agua doméstica y para plantas decorativas, así como también en una multiplicidad de hábitats expuestos y llenados con la lluvia, que incluyen llantas usadas, recipientes desechables de alimentos y bebidas, canales obstruidos y edificios en construcción. Generalmente, estos mosquitos no vuelan lejos, la mayoría permanece a menos de 100 metros del lugar donde emergieron. Se alimentan casi enteramente de los humanos, principalmente durante las horas diurnas, tanto en interiores como en exteriores.

El manejo integrado de vectores es el método estratégico para el control de vectores promovido por la OMS (1) e incluye el control de los vectores del dengue. Definido como “un proceso racional de toma de decisiones para el uso óptimo de los recursos para el control de vectores”, el manejo integrado de vectores incluye los siguientes cinco elementos en el proceso del manejo:

- cabildeo, movilización social y legislación: la promoción de estos principios en el desarrollo de las políticas de todas las agencias, organizaciones pertinentes y la sociedad civil, el establecimiento o fortalecimiento de controles legislativos y de regulación para la salud pública; y el fortalecimiento de las comunidades;
- colaboración dentro del sector salud y con otros sectores: la consideración de todas las opciones para la colaboración dentro de los sectores públicos y privados y entre ellos; la planificación y toma de decisiones delegadas al nivel administrativo más bajo posible; y el fortalecimiento de la comunicación entre los diseñadores de políticas, directores de programas para el control de enfermedades transmitidas por vectores y otros socios clave;
- enfoque integrado para el control de enfermedades: garantizar el uso racional de los recursos disponibles mediante la aplicación de un enfoque de control para varias enfermedades; integración de los métodos de control químico y no químico de los vectores; y la integración con otras medidas de control de enfermedades;
- toma de decisiones basada en pruebas: adaptación de estrategias e intervenciones en el hábitat de los vectores, epidemiología y recursos locales, impulsadas por la investigación operativa y sujetas a seguimiento y evaluación apropiadas;

- desarrollo de capacidades: el desarrollo de una infraestructura esencial, recursos financieros y recursos humanos adecuados a nivel nacional y local para manejar los programas de manejo integrado de vectores, con base en el análisis de situación.

El control de *Ae aegypti* se logra principalmente eliminando los recipientes que son hábitats favorables para la oviposición y que permiten el desarrollo de las etapas acuáticas.

Los hábitats se eliminan evitando el acceso de los mosquitos a estos recipientes o vaciándolos y limpiándolos con frecuencia, eliminando las etapas evolutivas con el uso de insecticidas o agentes de control biológico, eliminando con insecticidas los mosquitos adultos o mediante las combinaciones de estos métodos.

Históricamente, los esfuerzos para controlar los vectores del dengue en la Región de las Américas de la OMS dieron como resultado la eliminación de poblaciones de *Ae aegypti* en muchos de los países tropicales y subtropicales para la década de 1970. Sin embargo, las poblaciones del vector volvieron a introducirse y a establecerse. Por lo tanto, actualmente, la finalidad principal de la mayoría de los programas es reducir las densidades de las poblaciones del vector tanto como sea posible y mantenerlas en niveles bajos. Cuando sea factible, también se deben hacer esfuerzos para reducir la longevidad de los mosquitos hembra adultos mediante el uso de métodos insecticidas, con el fin de reducir el riesgo de la transmisión del virus.

Al seleccionar el método de control de vectores más apropiado, o la combinación de métodos, se debe tener en cuenta la ecología local y la conducta de las especies seleccionadas, los recursos disponibles para la implementación, el contexto cultural en el que se llevan a cabo las intervenciones, la factibilidad de aplicarlas de manera oportuna y la adecuación de la cobertura. Los métodos para el control de vectores incluyen la eliminación o el manejo de hábitats larvarios, eliminando las larvas con insecticidas, el uso de agentes biológicos y la aplicación de adulticidas.

## 3.2 MÉTODOS PARA EL CONTROL DE VECTORES

*Aedes aegypti* utiliza una amplia variedad de hábitats larvarios limitados, tanto artificiales como naturales. Sin embargo, puede que no sea factible ni rentable intentar controlar las etapas inmaduras en todos los hábitats de una comunidad. Algunos hábitats en recipientes artificiales producen grandes cantidades de mosquitos adultos, mientras que otros son menos productivos. Por consiguiente, los esfuerzos para el control deben estar dirigidos a los hábitats más productivos y, por lo tanto, de mayor importancia epidemiológica, en lugar de dirigirlos a todos los tipos de recipientes, especialmente cuando existen grandes limitaciones de recursos. Dichas estrategias dirigidas requieren un entendimiento exhaustivo de la ecología local de los vectores y las actitudes y hábitos de los residentes en relación con los recipientes.

### 3.2.1 Manejo ambiental

El manejo ambiental busca cambiar el ambiente con el fin de prevenir o minimizar la propagación de los vectores y el contacto humano con el patógeno del vector, destruyendo, alterando, eliminando o reciclando los recipientes no esenciales que sirven de hábitats larvarios. Dichas acciones deben ser el pilar fundamental para el control de los vectores del dengue. Se definen los siguientes tres tipos de manejo ambiental:

- **Modificación ambiental:** transformaciones físicas duraderas para reducir los hábitats larvarios del vector, tales como la instalación de un sistema confiable para el suministro de agua corriente, incluyendo conexiones a las viviendas.
- **Manipulación ambiental:** cambios temporales de los hábitats del vector, que abarca el manejo de recipientes “esenciales”, tales como vaciar, limpiar y restregar frecuentemente las vasijas de almacenamiento de agua, envases de flores y equipos de aire acondicionado en las habitaciones; limpieza de canales; protección contra la lluvia de las llantas almacenadas; reciclaje o eliminación apropiada de los recipientes desechados; manejo o eliminación en el peridomicilio de plantas ornamentales o bromeliáceas silvestres, que acumulan agua en las axilas de las hojas.
- **Cambios en los hábitos o conducta de los seres humanos:** acciones para reducir el contacto humano-vector, tales como la instalación de mallas o anjeos contra mosquitos en las ventanas, puertas y otros puntos de entrada, y el uso de mosquiteros cuando se duerme durante el día.

La selección del método debe ser efectiva, práctica y apropiada a las circunstancias locales. Los tipos de recipientes reales o potencialmente importantes que no se pueden sacar del área, deben manejarse in situ. En la tabla 3.1 se resumen las principales acciones para controlar los hábitats de larvas de *Aedes*.

Tabla 3.1 Acciones de manejo ambiental para controlar las etapas inmaduras del *Aedes aegypti*<sup>a</sup>

Hábitat larvario	Vaciar, limpiar y restregar semanalmente	Cubierta a prueba de mosquito	Almacenar bajo techo	Modificar diseño o reparar y limpiar	Usar bolas de polietileno extendido	Llenar (con arena, tierra o concreto)	Recoger, reciclar y desechar	Perforar o drenar
Tanque de almacenamiento de agua o sistema		+		+	+			
Tambores (150-200 litros)	+	+		+				
Envase de flores llenos de agua	+					+		
Plantas en macetas con plato	+			+				
Canales del techo				+				
Recipiente de agua para animales	+							
Recipientes desechables de alimentos y bebidas							+	
Postes de cerca ahuecados				+		+		
llantas usadas			+			+	+	
Grandes artefactos desechados							+	
Cubos desechados (<20 litros)			+				+	+
Cavidades en árboles						+		
Cavidades en las rocas						+		

<sup>a</sup> Adaptado de Dengue y dengue hemorrágico en las Américas: guías para su prevención y control (2)

Las mejoras y el mantenimiento de las infraestructuras urbanas y los servicios básicos contribuyen a la reducción de los hábitats larvarios existentes, ya que las grandes poblaciones de *Ae. aegypti* a menudo están asociadas con deficiente suministro de agua, y servicios de saneamiento básico y eliminación de desechos.

### 3.2.1.1 Mejoras en los sistemas de suministro y almacenamiento de agua

El mejoramiento de los suministros de agua es un método fundamental para el control de los vectores *Aedes*, especialmente el *Ae. aegypti*. Es preferible el suministro de agua por tuberías a las viviendas, a su extracción de pozos, de depósitos comunales, o su recolección de los techos y otros sistemas de almacenamiento. El suministro de agua debe ser confiable para que no sea necesario el uso de recipientes de almacenamiento que se convierten en hábitats larvarios, como tambores, tanques elevados o en tierra y albercas de concreto. En áreas urbanas, el uso de mecanismos para recuperar costos, como contadores de agua, puede promover la recolección y el almacenamiento de agua lluvia acumulada en los techos de las viviendas, que no tiene costo, lo que resulta en el uso continuo de recipientes de almacenamiento. Las prácticas tradicionales para almacenar agua también pueden persistir, aunque haya suministros confiables disponibles. Por lo tanto, la instalación de suministros confiables de agua por tubería en las viviendas debe estar acompañada de una estrategia de comunicación que disuada de las prácticas tradicionales de almacenamiento.

### 3.2.1.2 Recipientes a prueba de mosquitos para el almacenamiento de agua

Los recipientes para almacenar agua pueden estar diseñados para evitar la oviposición de los mosquitos. Deben estar equipados con tapas ajustadas o, si son para agua lluvia, con filtros de malla firmemente colocados que permiten la recolección de los techos al mismo tiempo que se mantienen por fuera a los mosquitos. Las cubiertas removibles se deben reemplazar cada vez que se saca el agua y se deben mantener en buen estado para impedir que los mosquitos entren y salgan.

Las bolas de polietileno expandido usadas en la superficie del agua proporcionan una barrera física que inhibe la oviposición en recipientes de almacenamiento de los que se extrae agua desde abajo, a través de una tubería, y en los cuales no hay riesgo de desbordamiento. Estas bolas también pueden colocarse en tanques sépticos, que algunas veces son utilizados por *Ae. aegypti*.

### 3.2.1.3 Manejo de desechos sólidos

En el contexto del control del vector del dengue, "desechos sólidos" se refiere principalmente a desechos biodegradables de las viviendas, comunidades e industrias. Los beneficios de reducir la cantidad de desechos sólidos en ambientes urbanos va más allá de los del control de vectores, y la aplicación de muchos de los principios básicos puede contribuir significativamente a reducir los hábitats para larvas de *Ae. aegypti*. El almacenamiento, la recolección y la eliminación adecuada de los desechos son esenciales para la protección de la salud pública. Es importante aplicar la regla básica de "reducir, reutilizar, y reciclar". Los esfuerzos para reducir los desechos sólidos deben dirigirse contra los recipientes desechables o no esenciales, especialmente, si se han identificado como importantes en la producción de mosquitos en la comunidad.

Los desechos sólidos se deben recoger en sacos plásticos y eliminarlos periódicamente. La frecuencia de la recolección es importante: se recomienda hacerla dos veces por semana, para el control de moscas domésticas y roedores en los climas calientes. La integración del control de *Ae. aegypti* con los servicios de manejo de desechos es posible y se debe promover.

También, es importante proporcionar información a la comunidad sobre estas actividades para impulsarlas y promoverlas. Mundialmente, el reciclaje está aumentando. Esta práctica agrega valor a muchos artículos previamente clasificados como productos de desecho y, como consecuencia, ha aumentado el mercado de reciclaje y las ganancias para negocios tanto a pequeña como a gran escala. No obstante, aunque el reciclaje puede contribuir a mejoras económicas significativas, también puede causar un impacto en las poblaciones del vector del dengue. Para que este efecto se produzca, los recipientes de importancia deben tener valor en el mercado, ya sea real (por ejemplo, plásticos o llantas para reciclaje) o creado (por ejemplo, leyes sobre depósito de recipientes de bebidas), y se debe mantener la publicidad y promoción.

Con frecuencia, las llantas usadas se convierten en hábitats para las larvas, algunas veces muy productivos, lo que justifica una especial atención en las áreas urbanas. Las llantas desechadas se deben recoger, reciclar o eliminar mediante la incineración adecuada en instalaciones de transformación de desechos, por ejemplo, incineradores, plantas de producción de energía u hornos de cal equipados con dispositivos para el control de emisiones. En la venta de llantas nuevas, la regulación que exige el pago de un cargo adicional por depósito y devolución, también puede incentivar un mejor manejo y eliminación de las llantas viejas. Las llantas se pueden reciclar de varias formas, incluido su uso para suelas de zapato, pisos, empaques de caucho industriales o artículos domésticos o utensilios de viviendas (por ejemplo, baldes, botes de basura). Las llantas industrialmente molidas se pueden incorporar a materiales para la pavimentación de carreteras. Las regulaciones sanitarias pueden exigir que las llantas enteras sean sepultadas en un área separada en un relleno sanitario, para evitar que, por la compactación, afloren y rompan la cubierta del suelo.

#### 3.2.1.4 Limpieza de las calles

Un sistema confiable para la limpieza regular de las calles, que recolecte recipientes desechados que contengan agua y limpie los drenajes para garantizar que no se estanque el agua y se críen mosquitos, ayudará a reducir los hábitats de *Ae. aegypti* y a eliminar el origen de otras pestes urbanas.

#### 3.2.1.5 Estructuras de edificios

Durante la planificación y construcción de edificios y otras infraestructuras, incluyendo los esquemas de renovación urbana, y mediante la legislación y regulación, surgen oportunidades para modificar o reducir los potenciales hábitats para larvas de vectores urbanos de enfermedades, incluidos *Ae. aegypti*, *Culex quinquefasciatus* y *An. stephensi*. Por ejemplo, de acuerdo con la legislación revisada en Singapur, no se permiten canales de techo en las nuevas construcciones, debido a que son de difícil acceso y mantenimiento. Aun más, a los dueños se les exige retirar los canalones existentes en sus propiedades, si no les pueden dar un mantenimiento satisfactorio.

### 3.2.2 Control químico: larvicidas

A pesar de que los químicos se utilizan ampliamente para tratar los hábitats de larvas de *Ae. aegypti*, el uso de larvicidas debe considerarse un método complementario al manejo ambiental y –excepto en emergencias– debe restringirse a los recipientes que no se pueden eliminar ni manejar de otra forma. Puede resultar poco práctico aplicar larvicidas en sitios naturales de difícil acceso, como las axilas de las hojas y las oquedades de los árboles, que son hábitats frecuentes de *Ae. albopictus*, o en pozos profundos. Una importante limitación para la aplicación de larvicidas en muchos contextos urbanos, es la dificultad del acceso a los hábitats de larvas de *Ae. aegypti* en el interior de las viviendas (por ejemplo, recipientes para almacenar agua, macetas y sus platos).

Debido a que *Ae. aegypti* frecuentemente deposita los huevos en recipientes para almacenar agua, los larvicidas deben tener una baja toxicidad para otras especies y no deben cambiar significativamente el sabor, olor ni color del agua.

El Programa Internacional sobre Seguridad Química ha evaluado la toxicidad de los ingredientes activos de metopreno, piriproxifeno y temefos, así como los de *Bacillus thuringiensis* serovar israelensis (Bti), para determinar la seguridad de su uso como larvicidas de mosquitos en agua potable en dosis que son efectivas contra las larvas de *Aedes*. Sin embargo, la seguridad de los ingredientes activos en la fórmula final varía de un producto a otro y requiere mayores estudios, como también lo requieren los posibles contaminantes microbiológicos en la formulación de Bti. Las directrices de la OMS para la calidad del agua potable (3) proporcionan una guía sobre el uso de plaguicidas en agua potable, habiendo comprendido que el uso de químicos en aguas domésticas, especialmente en agua potable, a menudo puede originar sospechas y puede resultar inaceptable en algunas comunidades.

#### 3.2.2.1 Área objetivo

Los hábitats larvarios productivos se deben tratar con químicos sólo si los métodos de manejo ambiental u otros métodos no químicos no se pueden aplicar fácilmente o si son demasiado costosos. El tratamiento perifocal implica el uso de equipos manuales o eléctricos para fumigar los hábitats de larvas y las superficies periféricas con insecticidas, por ejemplo, en polvo para humectar o en concentrado para emulsionar. Esto destruye las infestaciones larvarias actuales y subsiguientes en los recipientes de agua no potable y elimina los mosquitos adultos que frecuentan estos sitios. Se puede usar el tratamiento perifocal para tratar los recipientes, independientemente de si tienen agua o si están secos en el momento de la aplicación. Se rocían las paredes internas y externas de los recipientes hasta cubrirlos con una capa de insecticida, y la fumigación también se extiende hasta cubrir cualquier pared dentro de un radio de 60 cm cerca al recipiente. El tratamiento perifocal tiene, por tanto, características de larvicida y adulticida residuales. El método solamente es apropiado para recipientes de agua no potable (como los grandes amontonamientos de llantas o recipientes desechables de alimentos y bebidas).

#### 3.2.2.2 Insecticidas

En la tabla 3.2 se da una lista de los larvicidas de mosquitos que son apropiados para su aplicación en recipientes de agua no potable. Para el tratamiento de agua potable,

se pueden aplicar temefos y metopreno en dosis de hasta 1 mg del ingrediente activo (a.i.) por litro (1 ppm); se puede aplicar piriproxifeno en dosis de hasta 0.01 mg a.i. por litro (0.01 ppm) y de 1 a 5 mg de Bti por litro.

### 3.2.2.3 Procedimientos de aplicación

Los fumigadores manuales de compresión son apropiados para la aplicación de insecticidas líquidos en hábitats larvarios más grandes. Los fumigadores de mochila también son apropiados, especialmente, en la aplicación de formulaciones de polvo para humectar. Se puede utilizar una jeringuilla o pipeta para el tratamiento de envases de flores y trampas de hormigas en el interior de las viviendas. Las formulaciones en gránulo y otras sólidas se aplican directamente con la mano (protegida) en hábitats larvarios bien delimitados o con una medida estándar conveniente (por ejemplo, una cuchara de postre o cucharita). Cuando se traten los recipientes de agua potable, se debe agregar suficiente insecticida según el volumen del recipiente, aun si el recipiente no está lleno de agua (por ejemplo, 1 g de gránulos de temefos al 1% para 10 litros de volumen del recipiente).

### 3.2.2.4 Ciclo del tratamiento

El ciclo del tratamiento depende de la especie de mosquito, la estacionalidad de la transmisión, los patrones de precipitación, la duración de la eficacia del larvicida y los tipos de hábitat larvario. Puede ser suficiente la aplicación oportuna de dos o tres rondas anuales con supervisión apropiada de la eficacia, especialmente en las áreas donde el período principal de transmisión es corto.

### 3.2.2.5 Precauciones

Se debe tener extremo cuidado en el tratamiento del agua potable, con el fin de evitar dosificaciones tóxicas para los humanos. Al usar los insecticidas, siempre se deben seguir las instrucciones de la etiqueta.

Tabla 3.2 Compuestos y formulaciones recomendadas por la OMS para el control de las larvas de mosquito en los hábitats de recipientes<sup>a</sup>

Insecticida	Formulación <sup>b</sup>	Dosificación <sup>c</sup>	Clasificación OMS de la toxicidad de los ingredientes activos <sup>d</sup>
<b>Organofosfatos</b>			
Metil pirimifos	EC	1	III
Temefos	EC, GR	1	U
<b>Reguladores de crecimiento de insectos</b>			
Diflubenzuron	DT, GR, WP	0.02-0.25	U
is-metopreno <sup>e</sup>	EC	1	U
Novaluron	EC	0.01-0.05	NA
Piriproxifen <sup>e</sup>	GR	0.01	U
<b>Biopesticidas</b>			
<i>Bacillus thuringiensis israelensis</i> <sup>e</sup>	WG	1-5 mg/L	U
Spinosad	DT, GR, SC	0.1-0.5	U

<sup>a</sup> Las recomendaciones de la OMS sobre el uso de plaguicidas en la salud pública solo son válidas si están vinculadas a las especificaciones de la OMS para su control de calidad. Las especificaciones de la OMS para plaguicidas de salud pública están disponibles en <http://www.who.int/whopes/quality/en/>.

Al usar insecticidas, siempre se deben seguir las instrucciones en la etiqueta.

<sup>b</sup> DT = tableta para la aplicación directa; GR = gránulo; EC = concentrado emulsionable; WG = gránulo dispersable en agua; WP = polvo humectable; SC = suspensión concentrada.

<sup>c</sup> mg/L de ingrediente activo para el control de mosquitos que se reproducen en recipientes.

<sup>d</sup> Clase II = moderadamente tóxico; Clase III = ligeramente tóxico; Clase U = poco probable de representar una toxicidad aguda bajo uso normal; NA = no aplica.

<sup>e</sup> Se puede usar en dosis recomendadas en agua potable.

### 3.2.3 Control químico: adulticidas

Los métodos de control químico dirigidos a los vectores adultos tienen la finalidad de impactar las densidades del mosquito, así como la longevidad y otros parámetros de transmisión. Los adulticidas se aplican en forma de tratamientos residuales de superficie o como tratamientos espaciales.

#### 3.2.3.1 Tratamiento residual

El tratamiento perifocal, según se describió anteriormente, tiene efectos adulticidas y larvicidas. Los insecticidas apropiados se pueden aplicar con fumigadores de compresión operados manualmente. Los fumigadores accionados eléctricamente se pueden usar para el tratamiento rápido de grandes acumulaciones de recipientes desechados (por ejemplo, vertederos de llantas). Se debe tener precaución de no rociar los recipientes que se usan para almacenar agua potable.

#### 3.2.3.2 Fumigadores espaciales y su aplicación

La fumigación espacial sólo se recomienda en el control de situaciones de emergencia para detener una epidemia en proceso o para prevenir una epidemia en su primera fase o que se está iniciando. El objetivo de la fumigación espacial es la destrucción masiva y rápida de la población de vectores adultos. Sin embargo, ha habido mucha controversia en relación con la eficacia de las aplicaciones de insecticidas aerosoles durante las epidemias de dengue y fiebre amarilla. Cualquier método de control que reduzca el número de mosquitos adultos infecciosos incluso por corto tiempo, debe reducir la transmisión del virus durante ese tiempo, pero todavía no está claro si el impacto transitorio de los tratamientos espaciales es epidemiológicamente



significativo a largo plazo. No hay ningún ejemplo bien documentado de la efectividad que tiene este método para interrumpir una epidemia. No obstante, si la fumigación espacial se utiliza en la primera fase de una epidemia y a escala suficientemente grande, se puede reducir la intensidad de la transmisión, lo que daría tiempo a la aplicación de otras medidas de control de vectores que proporcionan control a largo plazo, incluyendo larvicidas y la reducción de criaderos con base comunitaria. Por lo tanto, si la vigilancia de la enfermedad es lo suficientemente sensible para detectar los casos en las etapas tempranas de una epidemia, y si hay recursos disponibles, se puede iniciar la fumigación espacial de emergencia al mismo tiempo que se intensifican la aplicación de larvicidas y las medidas de reducción de las fuentes.

No solamente la susceptibilidad al insecticida sino también el tamaño de las gotas, la tasa de aplicación y la penetración del insecticida dentro de las viviendas, son todos factores esenciales para la eficacia de este método de control de *Ae. aegypti*. La penetración de un insecticida dentro de las viviendas depende de la estructura del edificio, de si las puertas y las ventanas se han dejado abiertas durante la fumigación y, cuando se aplica con equipo montado en un vehículo, de la configuración del bloque residencial, de la ruta del vehículo de fumigación y de las condiciones meteorológicas. Cuando hay probabilidades de que la penetración de las gotas no sea suficiente, la aplicación dentro de los sitios con equipo portátil es más efectiva contra el *Ae. aegypti*. Sin embargo, las tasas de cobertura son mucho más bajas y el acceso puede ser difícil, especialmente en ciudades grandes.

Las poblaciones del vector se pueden suprimir en grandes áreas mediante el uso de fumigaciones espaciales desde aeronaves que vuelan bajo, específicamente cuando el acceso con equipo terrestre es difícil y existen áreas extensas que se tienen que tratar rápidamente. La penetración en interiores de las gotas de insecticidas es nuevamente un factor decisivo para su eficacia. Cuando se hacen fumigaciones espaciales desde el aire, se debe prestar mucha atención a las condiciones meteorológicas, particularmente, a la velocidad del viento a la altura del rociado y al nivel del terreno, y al diverso tamaño de las gotas obtenido a la velocidad de vuelo de la aeronave. Para todas las operaciones de fumigación aérea, se debe obtener la aprobación de la autoridad de aviación civil. Por razones de seguridad, las áreas pobladas generalmente se deben fumigar desde aeronaves de motores gemelos. Las aeronaves modernas están equipadas con sistemas de posicionamiento global, de manera que se pueda registrar con precisión la posición exacta de la aeronave mientras se está aplicando el insecticida.

### Área objetivo

Debido a que casi nunca se puede lograr la cobertura total durante las aplicaciones en tierra, la fumigación espacial se debe enfocar en las áreas donde se congregan las personas (por ejemplo, viviendas de alta densidad, escuelas, hospitales) y donde se hayan reportado casos de dengue o exista abundancia de vectores. Comúnmente se practica el tratamiento espacial selectivo hasta a 400 metros de distancia de las casas en donde se han notificado casos de dengue (algunas veces llamado "fumigación perifocal"). Sin embargo, para el momento en que se detecta un caso y se establece una respuesta, es muy probable que la infección se haya propagado hacia un área más grande. Se requiere una planificación exhaustiva para garantizar que se puedan desplegar los recursos adecuados (equipo, insecticidas, recursos humanos y financieros) en una forma oportuna para garantizar la cobertura apropiada. Sólo si los recursos lo permiten, se debe considerar el tratamiento para toda el área.

## Insecticidas

La tabla 3.3 muestra el listado de los insecticidas que son apropiados para la fumigación espacial, como aerosoles fríos o nieblas calientes. La selección del insecticida para la fumigación espacial en las viviendas y a su alrededor debe basarse en su impacto ambiental inmediato y la conformidad de la comunidad. Para la aplicación de nieblas calientes, sólo se deben utilizar productos insecticidas con altos puntos de inflamación. Las formulaciones de rociado espacial generalmente son a base de aceite, ya que el portador de aceite inhibe la evaporación de pequeñas gotas de niebla. El combustible diesel ha sido usado como un portador para los agentes de niebla caliente, pero crea humo denso, tiene un fuerte olor y crea depósitos aceitosos que pueden provocar que la comunidad rechace su uso. También se encuentran disponibles las formulaciones a base de agua, algunas de las cuales contienen sustancias que evitan la rápida evaporación. Al usar los insecticidas, siempre se deben seguir las instrucciones en la etiqueta.

### Procedimientos de aplicación

Las fumigaciones espaciales se pueden aplicar como nieblas calientes en aplicaciones de 10 a 50 L/ha o como aplicaciones con equipo de volumen ultrabajo de insecticidas concentrados (grado técnico) o ligeramente diluidos en forma de un aerosol frío de gotitas de tamaño controlado (15 a 25  $\mu$ m) a una tasa de 0,5 a 2,0 L/ha. Los generadores portátiles de nieblas calientes o frías o los generadores montados en vehículos, se pueden usar para la aplicación en tierra. Si el área objetivo excede las 1.000 ha o no puede ser cubierta mediante un equipo terrestre en un período de 10 días, algunas veces se utiliza la aplicación aérea de niebla fría. Sin embargo, primero se deben considerar varios factores, que incluyen seguridad, tiempo, costo, condiciones meteorológicas, conducta del vector, efectividad biológica y disponibilidad del equipo, tasas operativas y personal de aire y tierra muy bien capacitado. Las dificultades para garantizar la penetración de las gotitas del insecticida en los sitios de reposo de las especies objetivo son similares a las de los aerosoles rociados o asperjados desde vehículos en la vía. Para las aplicaciones en tierra, conviene usar los mapas de las áreas que se van a fumigar y que muestren todas las carreteras transitables para planificar las rutas. También, puede ser útil el desarrollo de sistemas de información geográfica (SIG). Se debe preparar un plan de comunicación para informar a la población y animarla a abrir sus puertas y ventanas, con el fin de mejorar la efectividad del programa de fumigación.

Las tasas de aplicación varían de acuerdo con la susceptibilidad de las especies objetivo y las consideraciones ambientales. La velocidad del viento tiene un fuerte efecto en la distribución de las gotitas y el contacto con los insectos. En la mayoría de las situaciones, se necesita una velocidad del viento de 1 a 4 metros por segundo (aproximadamente 3,6 a 15 km por hora) para desplazar las gotitas a favor del viento desde la línea de recorrido. Además, las fumigaciones espaciales se deben aplicar cuando hay inversión meteorológica o cambios de temperatura, es decir, aire más frío más cerca de la tierra, lo que ocurre temprano en la mañana o en el atardecer cuando la temperatura del suelo comienza a disminuir. Las aplicaciones de fumigación espacial deben corresponder a la actividad de las especies objetivo. *Aedes aegypti* y *Ae. albopictus* están activos durante el día, con un pico de actividad de vuelo en la mañana y en la tarde. Por lo tanto, la fumigación exterior para estas especies generalmente se debe llevar a cabo temprano en la mañana o al final de la tarde. Los tratamientos en interiores con generadores portátiles de niebla fría o

caliente, son especialmente efectivos contra *Ae. aegypti* debido a que su conducta de reposo se da principalmente en interiores. Cuando no se tiene acceso a vehículos, los tratamientos en interiores son la única opción.

Para la aplicación con equipo montado en un vehículo en áreas con carreteras angostas y casas cerca del borde de la carretera, la fumigación se debe dirigir desde la parte posterior del vehículo. En áreas con carreteras amplias y edificios lejos del borde de la carretera, se debe conducir el vehículo cerca del borde de la carretera y la fumigación se debe dirigir en un ángulo recto (a favor del viento) a la carretera en lugar de directamente detrás del vehículo. En el manual de la OMS se puede encontrar información más detallada sobre las directrices adicionales para la fumigación (5).

Las aplicaciones de niebla fría desde grandes aeronaves de ala fija se realizan, aproximadamente, a 240 km/h y 60 m por encima del suelo, con espacios de 180 m entre hileras. Las aeronaves más pequeñas, de ala fija, vuelan a menor velocidad y, generalmente, a menor altitud (aproximadamente, 160 km/h y 30 m por encima del suelo, con espaciado de hileras de 50 a 100 m). En emergencias, la aeronave de fumigación agrícola se puede usar siempre y cuando esté equipada con atomizadores rotativos u otras boquillas apropiadas y calibradas de acuerdo con el insecticida, su formulación y la tasa de aplicación deseada.

### Ciclo del tratamiento

Cuando es esencial una rápida reducción de la densidad del vector, como ocurre en el caso de emergencias, lo ideal es que el tratamiento espacial se lleve a cabo cada 2 a 3 días durante 10 días. Las aplicaciones adicionales se deben, entonces, realizar una o dos veces por semana para mantener la supresión de la población del vector adulto. Sin embargo, se debe realizar una vigilancia entomológica y epidemiológica continua para definir el programa de aplicación apropiado y la efectividad de la estrategia de control.

### Precauciones

Los operadores que llevan a cabo la fumigación espacial de casa en casa empleando un equipo portátil, deben usar máscaras faciales además de la ropa de protección normal y deben operar el equipo sólo durante períodos cortos. La aplicación de niebla en áreas urbanas con equipo montado en el vehículo puede representar un peligro de tráfico, y la pintura del vehículo se puede manchar, especialmente si se usan gotas grandes. La aspersión aérea de volumen ultrabajo debe ser hecha sólo por pilotos muy experimentados y entrenados para fumigar a la altura y la velocidad apropiadas. Se debe contar con la autorización de la autoridad de aviación civil local. Se debe hacer un reconocimiento del terreno antes del tratamiento y se debe recomendar al público que proteja los animales y colmenas que no son objeto de la fumigación.

Tabla 3.3 Insecticidas seleccionados para la aplicación de aerosoles fríos y niebla caliente contra mosquitos<sup>a</sup>

Insecticida	Químico	Dosificación de ingrediente activo (g/ha)		Clasificación de la OMS de toxicidad de los ingredientes activos <sup>c</sup>
		Aerosoles fríos	Nieblas calientes <sup>b</sup>	
Fenitroton	Organofosforado	250–300	250–300	II
Malatión	Organofosforado	112–600	500–600	III
Metil Pirimifos	Organofosforado	230–330	180–200	III
Bioresmetrin	Piretroide	5	10	U
Ciflutrina	Piretroide	1–2	1–2	II
Cipemetrina	Piretroide	1–3	–	II
Cifenotrina	Piretroide	2–5	5–10	II
d, d-trans-Cifenotrina	Piretroide	1–2	2,5–5	NA
Deltametrina	Piretroide	0,5–1,0	0,5–1,0	II
D-Fenotrina	Piretroide	5–20	–	U
Etofenprox	Piretroide	10–20	10–20	U
λ-Cihalotrina	Piretroide	1,0	1,0	II
Pemetrina	Piretroide	5	10	II
Resmetrina	Piretroide	2–4	4	III

<sup>a</sup> Adaptado de: Pesticides and their application for the control of vectors and pests of public health importance (6). Al utilizar insecticidas, siempre se deben seguir las instrucciones de la etiqueta.

<sup>b</sup> La fortaleza de la formulación terminada cuando se aplica depende del rendimiento del equipo de rociado usado.

<sup>c</sup> Clase II = moderadamente tóxico; clase III = ligeramente tóxico; clase U = poco probable de representar una toxicidad aguda bajo uso normal; NA = no aplica.

### 3.2.4 Uso seguro de insecticidas

Todos los plaguicidas tienen algún grado de toxicidad. Se deben seguir las precauciones de seguridad para su uso, incluyendo cuidado en la manipulación de los insecticidas, prácticas seguras de trabajo para las personas que los aplican y apropiada aplicación de campo. Se puede organizar un plan de seguridad para la aplicación de insecticidas de acuerdo con los siguientes elementos:

- Se deben seguir estrictamente las instrucciones en las etiquetas de los plaguicidas.
- Los fumigadores deben tener, por lo menos, dos uniformes para permitir que se puedan cambiar con frecuencia.
- Se deben usar guantes y máscaras de seguridad para las actividades de alta exposición, como la calibración de máquinas.
- Debe haber facilidades disponibles para el cambio de ropa y el baño.
- Al final del día se deben quitar la ropa de trabajo y tomar una ducha o baño.
- La ropa de trabajo se debe lavar regularmente, preferiblemente todos los días.
- Se debe prestar atención especial al lavado de guantes, ya que el uso de guantes contaminados puede ser peligroso.
- Los fumigadores se deben lavar las manos y la cara antes de comer y no deben fumar durante las horas de trabajo.
- Los fumigadores no deben exponerse a material tóxico durante períodos más largos a los recomendados.
- Se debe tener precaución al deshacerse de los recipientes de insecticidas usados.

- Después de las operaciones de cada día, cualquier larvicida líquido no utilizado se debe desechar en forma segura.
- Se deben vigilar los niveles de colinesterasa en sangre si se utilizan insecticidas organofosforados.
- Es esencial que un individuo bien entrenado supervise al operador.
- Durante e inmediatamente después de las operaciones de fumigación espacial en interiores, los habitantes de las casas y mascotas deben permanecer fuera de la vivienda.

La OMS ha publicado directrices específicas sobre el uso de insecticidas y los procedimientos de seguridad (3-7).

### 3.2.5 Monitoreo de la susceptibilidad a los insecticidas

Desde su desarrollo, los insecticidas se han utilizado ampliamente para el control de los vectores del dengue. Como resultado, en muchos países se han detectado poblaciones de *Ae. aegypti* resistentes a los insecticidas. Se han documentado niveles de resistencia operativamente significativos a los plaguicidas organofosforados, piretroides, carbamatos y organoclorados.

La resistencia a los insecticidas se debe considerar como una amenaza potencialmente grave al control efectivo del vector del dengue. La vigilancia rutinaria de la susceptibilidad a los insecticidas debe ser parte integral de cualquier programa.

La resistencia a los insecticidas puede estar ampliamente extendida en los países que tienen historia de amplio uso de DDT. Además, la resistencia al DDT puede predisponer la resistencia a los piretroides, ya que ambos insecticidas tienen el mismo sitio objetivo (el canal de sodio dependiente de voltaje) y ambos se han asociado con mutaciones en el gen *kdr* en *Ae. aegypti*. Por consiguiente, en países como Tailandia, donde los piretroides –incluyendo deltametrina, cipermetrina y la permetrina– están siendo usados cada vez más en favor de los organofosforados para la fumigación espacial, es muy probable que la resistencia a los piretroides se presente antes en las poblaciones de mosquitos que ya tienen esta mutación. Este fenómeno refuerza la importancia de llevar a cabo pruebas rutinarias de susceptibilidad a intervalos regulares durante cualquier programa de control.

Los kits de la OMS para las pruebas de susceptibilidad de mosquitos adultos y larvas siguen siendo los métodos estándares para determinar el grado de susceptibilidad de las poblaciones de *Aedes*. Las instrucciones sobre los kits de pruebas y sobre su compra, documentos de prueba y soluciones están disponibles para ser solicitadas a la OMS.<sup>1</sup>

### 3.2.6 Protección individual y de la vivienda

Especialmente durante los brotes, se recomienda el uso de ropa que minimice la exposición de la piel durante las horas del día en que los mosquitos son más activos, lo cual brinda alguna protección contra las picaduras de los vectores del dengue.

<sup>1</sup> Supplies for monitoring insecticide resistance in disease vectors: procedures and conditions. Geneva, World Health Organization, 2002. Disponible en: [http://www.who.int/whopes/resistance/en/WHO\\_CDS\\_CPE\\_PVC\\_2001.2.pdf](http://www.who.int/whopes/resistance/en/WHO_CDS_CPE_PVC_2001.2.pdf)

Se pueden aplicar repelentes en la piel expuesta o en la ropa. Los repelentes deben contener DEET (N, N-dietil-3-metilbenzamida), IR3535 (3-[N-acetil-N-butil]-éster etil ácido aminopropiónico) o Icaridina (ácido-1 piperidinecarboxílico, 2-(2-hidroxitil)-1-metilpropilester). Los repelentes deben usarse con estricto cumplimiento de las instrucciones de la etiqueta. Los mosquiteros tratados con insecticida brindan una buena protección a las personas que duermen durante el día (por ejemplo, infantes, personas postradas en cama y trabajadores con turnos nocturnos).

Si se presentan picaduras dentro de las viviendas, también pueden reducirse mediante el uso de productos de insecticidas domésticos en aerosoles, espirales contra mosquitos y otros insecticidas en vaporizadores. La instalación doméstica de mallas o anjeos en ventanas y puertas, y el aire acondicionado, también pueden reducir las picaduras de mosquitos.

### 3.2.7 Control biológico

El control biológico se basa en introducir organismos que depredan, parasitan, compiten o de otra forma reducen las poblaciones de las especies objetivo. Sólo ciertas especies de peces larvóvoros y copépodos depredadores (Copepoda Cyclopoidea) –pequeños crustáceos de agua dulce– han demostrado ser efectivas contra los vectores *Aedes* del dengue en el contexto de operaciones en hábitats de recipientes específicos, y aun así, muy pocas veces han sido efectivos a gran escala. Aunque el control biológico evita la contaminación química del ambiente, pueden existir limitaciones operativas, como el costo y la tarea de criar los organismos a gran escala, dificultad para aplicarlos y su limitada utilidad en sitios acuáticos donde la temperatura, el pH y la contaminación orgánica pueden exceder las escasas necesidades del organismo.

Los métodos de control biológico sólo son efectivos contra las etapas inmaduras de los mosquitos vectores en el hábitat larvario donde se introducen. Es importante destacar que los organismos de control biológico no son resistentes a la desecación, de manera que su utilidad está restringida principalmente al hábitat de recipientes que raras veces están vacíos o limpios, como los grandes recipientes de concreto o arcilla "vidriada" para almacenar agua o los pozos. Es esencial que las comunidades locales estén dispuestas a aceptar la introducción de organismos en recipientes de agua; es preferible que la comunidad participe en distribuir los peces o copépodos, y controlar y reabastecer los recipientes cuando sea necesario.

#### 3.2.7.1 Peces

En muchos países se han utilizado diversos peces para eliminar mosquitos en contenedores grandes usados para almacenar agua potable, y en pozos abiertos de agua dulce, acequias de concreto y tanques industriales. La especie vivípara *Poecilia reticulata* se adapta bien a cuerpos de agua no corriente y se ha utilizado con mayor frecuencia. Sólo se deben usar peces larvóvoros nativos debido a que las especies exóticas pueden escapar hacia los hábitats naturales y amenazar la fauna autóctona. La OMS ha publicado información adicional sobre el uso de peces para el control de los mosquitos (8).

### 3.2.7.2 Copéodos depredadores

Varias especies de copéodos depredadores también han demostrado ser efectivas contra los vectores del dengue en situaciones operativas. Sin embargo, aunque las poblaciones de copéodos pueden sobrevivir por períodos prolongados, al igual que los peces, puede ser necesario introducirlas para su control sostenido. En Vietnam del norte, con un programa de control de vectores usando copéodos en grandes tanques de almacenamiento de agua, en combinación con la reducción de la fuente, se eliminó exitosamente *Ae. aegypti* en muchas comunas y ha evitado la transmisión del dengue durante varios años. Hasta la fecha, estas experiencias exitosas no se han reproducido en otros países.

### 3.2.8 Hacia mejores herramientas para el control de vectores

Algunas herramientas nuevas y prometedoras para el control de vectores del dengue son tema de investigación operativa, pero no se han analizado suficientemente en el campo bajo condiciones programáticas, como para poder recomendar su uso como intervenciones de salud pública. En 2006, un Grupo de Trabajo Científico de la OMS/TDR identificó importantes corrientes de investigación recomendada sobre el dengue, que incluyen el área del control de vectores (9).

#### 3.2.8.1 Materiales tratados con insecticida

Los materiales tratados con insecticida, generalmente presentados como mosquiteros o toldillos tratados con insecticidas, han demostrado ser muy efectivos en la prevención de las enfermedades transmitidas por mosquitos activos nocturnos. Se está promoviendo la investigación sobre la eficacia de los materiales tratados con insecticidas para controlar *Ae. aegypti* con actividad diurna. Se están acumulando pruebas de que las cortinas tratadas con insecticidas (de malla, si es necesario sobre cualquier cortina existente) y las cubiertas de tejido de larga duración con insecticidas para recipientes domésticos de almacenamiento de agua, pueden reducir a niveles bajos las densidades del vector del dengue en algunas comunidades, con la posibilidad de reducir el riesgo de transmisión del dengue. Las cortinas también proporcionan protección personal en el hogar. Aunque se necesitan más estudios para confirmar que este tipo de intervención puede reducir la transmisión, los materiales tratados con insecticidas parecen ofrecer esperanza para la prevención y control del dengue. En estudios realizados en México y Venezuela, los materiales tratados con insecticidas (especialmente, las cortinas) fueron bien aceptados por las comunidades, ya que su eficacia fue reforzada mediante la reducción de otros insectos que pican, así como también de cucarachas, moscas domésticas y otras plagas (10).

La ubicación o el tipo de materiales tratados con insecticidas no necesitan limitarse a los descritos o analizados hasta la fecha. Las cortinas de ventanas, mallas y cortinas de entradas o de armarios, etc., parecen todas justificar la investigación en diferentes situaciones. Si la aplicación de estas intervenciones resulta ser eficaz y económica, podrá brindar posibilidades adicionales para el control del vector del dengue en el hogar, el lugar de trabajo, las escuelas, los hospitales y otros sitios, y permite que las comunidades seleccionen los materiales tratados con insecticidas más apropiados para utilizar.

### 3.2.8.2 Ovitrampas letales

Las ovitrampas o trampas de oviposición para la vigilancia de los vectores *Aedes* pueden ser modificadas para que resulten letales a las poblaciones inmaduras o adultas de *Ae. aegypti*. Las ovitrampas letales (que incorporan un insecticida en el sustrato de oviposición), ovitrampas autocidas (que permiten la oviposición, pero evitan la aparición de adultos) y las ovitrampas pegajosas (que atrapan el mosquito cuando se posa), se han utilizado en forma limitada. Los estudios han demostrado que se pueden reducir las densidades de las poblaciones mediante el frecuente suministro de grandes y suficientes cantidades de trampas. La expectativa de vida del vector también se puede reducir potencialmente, disminuyendo así el número de vectores que se vuelven infecciosos. Se dice que, en Singapur, las ovitrampas usadas como dispositivo de control eliminaron *Ae. aegypti* del aeropuerto internacional, pero estas experiencias exitosas no se han repetido en otras partes (11). En Brasil, las ovitrampas letales con ovifranjas tratadas con deltametrina redujeron significativamente las densidades adultas de *Ae. aegypti* y produjeron casi el 100% de mortalidad larvaria durante un ensayo de un mes (12). Las potenciales ventajas de las ovitrampas letales en el control de los vectores de *Aedes* incluyen su simplicidad, especificidad y efectividad contra los criaderos de *Ae. aegypti* en los recipientes y la posibilidad de su integración con otros métodos de control químico o biológico.

## 3.3 APLICACIÓN DE INTERVENCIONES PARA EL CONTROL DE VECTORES

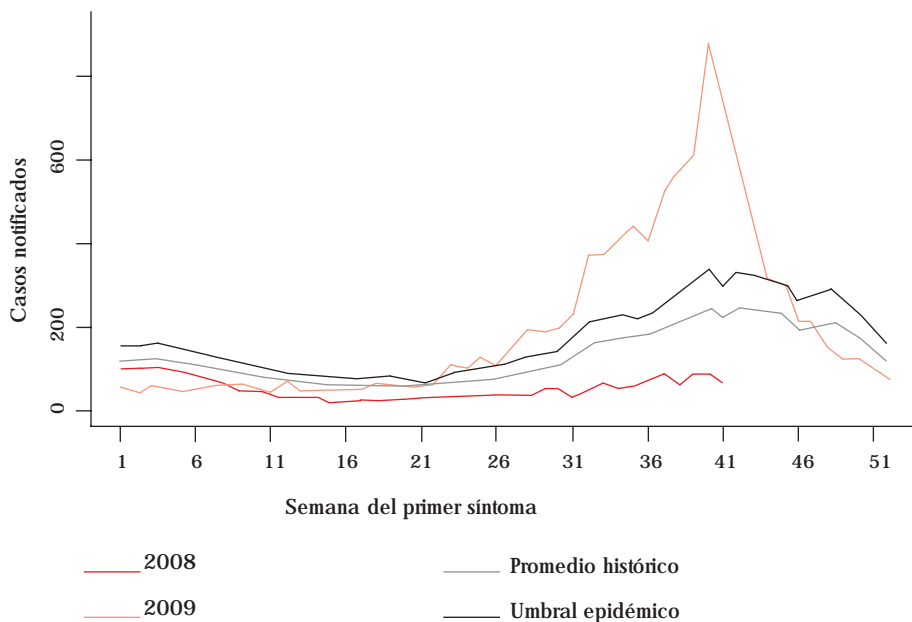
Mientras que la sección 3.1 describe los principales métodos utilizados en el control del vector del dengue, la sección 3.2 se enfoca en los métodos para el manejo de su aplicación, incluyendo la colaboración intrasectorial e intersectorial. La tabla 3.4 resume las actividades de vigilancia y control del vector y sus propósitos. En el Capítulo 5 se describe en mayor detalle la vigilancia entomológica y el control de emergencia de los vectores.

### 3.3.1 Vínculos con los servicios epidemiológicos

Los servicios para el control del vector deben estar estrechamente vinculados a los servicios epidemiológicos que captan y analizan la presentación de los casos de dengue (información temporal y espacial). El sistema de vigilancia epidemiológica debe poder diferenciar entre los aumentos transitorios y los estacionales en la incidencia de la enfermedad y los aumentos observados al inicio de un brote de dengue. Uno de estos métodos es rastrear la presentación de los casos actuales (probables) y compararlos con el número promedio de casos por semana (o por mes) de los 5 a 7 años anteriores, con intervalos de confianza configurados en dos desviaciones estándar (DE) por arriba y por debajo del promedio ( $\pm 2$  DE). Esto se conoce como “canal endémico”. Si el número de casos reportados es mayor a 2 DE por encima del “canal endémico” en las notificaciones semanales o mensuales, se desencadena una alerta de dengue. La Figura 3.1 es un ejemplo del sistema de vigilancia en Puerto Rico, en 2007–2008. Este método es mucho más significativo en términos epidemiológicos que las comparaciones año por año de los totales acumulativos de los casos reportados.



Figura 3.1 Datos de la vigilancia para alertas de brote de dengue, Puerto Rico, 2007–2008<sup>a</sup>



<sup>a</sup> Reproducido con permiso de los Centers for Disease Control and Prevention (CDC), División de Enfermedades Infecciosas Transmitidas por Vectores, San Juan, Puerto Rico.

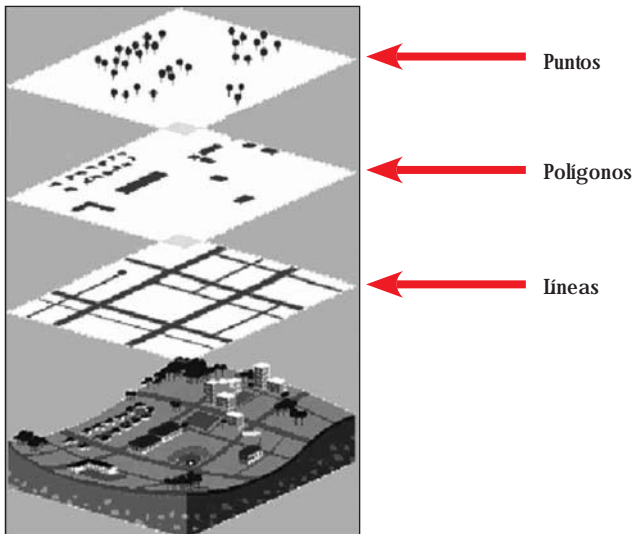
Tabla 3.4 Servicios para el control de vectores: actividades y propósito

Área de actividad	Actividad específica	Propósito
Entomología		
Vigilancia epidemiológica	1. Presencia o ausencia de larvas y pupas	<p>Determinar los niveles de infestación y la ecología de las etapas inmaduras del desarrollo</p> <p>Vigilar el impacto del control de vectores</p>
	2. Número de pupas	<p>Determinar los niveles de infestación e identificar las categorías de recipientes con mayor producción de adultos</p> <p>Enfocarse en las actividades de control de vectores en las categorías de recipientes más importantes en términos epidemiológicos para contribuir al cálculo del riesgo de transmisión</p>
	3. Abundancia relativa de adultos en el transcurso del tiempo	Medir el impacto de las actividades de control de vectores, actividad estacional y diaria
	4. Sensibilidad al insecticida (larvas y adultos)	Supervisar la resistencia del insecticida y su manejo
Operaciones rutinarias para el control de vectores	1. Controlar las etapas inmaduras	Reducir la población del vector a niveles en los que se reduzca o evite la transmisión del virus
	2. Controlar los adultos	Reducir la supervivencia de los adultos a la capacidad vectorial más baja (para la transmisión del virus)
Operaciones para el control de vectores en emergencia	<p>1. Controlar las etapas inmaduras</p> <p>2. Controlar los adultos</p>	Reducir rápidamente la población del vector para desacelerar, contener o interrumpir la transmisión o evitar el inicio de brotes
Colaboración		
Comunicación y movilización social	Diseñar estrategias y herramientas de comunicación para informar y movilizar a las comunidades y otros socios o sectores para el control de vectores, protección personal y manejo de casos	Aumentar el conocimiento y la colaboración con acciones recomendadas
Vigilancia epidemiológica	<p>1. Datos de vigilancia pasiva</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- notificación clínica de los casos de dengue (dengue probable o confirmado y dengue grave)</li> <li>- notificación de laboratorio de casos de dengue/serotipos confirmados</li> </ul> <p>2. Datos de vigilancia activa</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- verificación de informes de casos</li> <li>- hallazgo activo de casos</li> <li>- estudios específicos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- describir las tendencias y la carga de la enfermedad</li> <li>- detectar las áreas de transmisión</li> <li>- detección y predicción de brotes</li> <li>- guiar la estratificación epidemiológica</li> </ul>
Apoyo		
Coordinación entre agencias	Coordinación entre las diferentes agencias nacionales e internacionales involucradas en el control del dengue	<p>Aumentar la coordinación entre los diferentes actores</p> <p>Reducir la duplicación de las intervenciones y el desperdicio de los recursos</p>
Innovación	Evaluación de nuevas técnicas para ser usadas en el contexto nacional	Aumentar el entendimiento de nuevas técnicas
Capacitación y adiestramiento	Programa rotativo de capacitación en técnicas para los servicios de control de vectores	Garantizar la capacitación apropiada y continua del personal
Seguimiento y evaluación	Seguimiento y evaluación continua de los servicios de control de vectores de acuerdo con los criterios e indicadores establecidos del programa	Garantizar que los programas logren lo que deben lograr
Logística	Apoyo de los servicios de control de vectores	Garantizar el apoyo logístico apropiado
Administración y finanzas	Apoyo de los servicios de control de vectores	Garantizar el apoyo administrativo y financiero apropiado

Los patrones espaciales de los eventos de salud y resultados de enfermedades tienen una larga historia. El desarrollo del SIG ha facilitado la inclusión de un componente espacial en los estudios epidemiológicos, entomológicos y ambientales. El SIG es una recopilación de hardware, software y datos geográficos sistematizados en computador, utilizados para captar, manejar, analizar y desplegar todas las formas de información sobre referencias geográficas. Esto permite que los usuarios puedan seleccionar diferentes niveles de información y combinarlas de acuerdo con las preguntas que necesitan resolver o los datos que necesitan analizar. La figura 3.2 describe los trabajos de un SIG.

Figura 3.2 Sistema de información geográfica (SIG), Singapur<sup>a</sup>

El SIG permite dividir en capas las fuentes de datos de salud, datos demográficos y ambientales para analizarlos según su ubicación en la superficie terrestre.



<sup>a</sup> Reproducido con permiso de ESRI South Asia Pte Ltd, Singapur.

Al configurar un SIG como apoyo a los servicios de control de vectores, los datos se organizan en diferentes capas para describir características como calles, residencias, edificios, estaciones de tren, escuelas, sitios de construcción, centros comerciales, clínicas médicas y divisiones electorales. Sobre estas capas básicas se pueden agregar datos entomológicos, datos de casos, serotipos del virus, datos de implementación, datos demográficos, datos del clima y así sucesivamente.

La figura 3.3 muestra una foto de un mapa de SIG con ocho capas de datos usadas para apoyar las operaciones de control de vectores en Singapur.

Figura 3.3 Foto instantánea del mapeo del sistema de información geográfica (SIG), Singapur<sup>a</sup>



<sup>a</sup> Reproducido con permiso de la National Environmental Agency, Singapur.

Los SIG se usan ampliamente en salud pública para mapear enfermedades con diferentes presentaciones, analizar la distribución de los datos de enfermedades en el espacio y espacio-tiempo, identificar factores de riesgo y mapear áreas de riesgo. Generalmente, cada caso se ubica en la dirección residencial o en la del trabajo, y estas ubicaciones se integran al SIG para su mapeo y análisis. Dado que el SIG permite que los epidemiólogos mapeen los factores de riesgo ambiental asociados con los vectores de la enfermedad, como sitios de construcción, lugares abandonados o deshabitados y áreas de congregación, es especialmente relevante para la vigilancia de las enfermedades transmitidas por vectores, como el dengue y la malaria. En el caso del dengue, este mapeo (estratificación epidemiológica, entomológica y ambiental) se puede utilizar para identificar las áreas donde la transmisión ocurre repetidamente y que puede justificar la intensificación o selección de actividades de control, o estratificar áreas sobre la base de las características de los hábitats larvarios. La disponibilidad oportuna de dicha información podría determinar el resultado de las operaciones de control de vectores e, incluso, ayudar a reducir la intensidad de los brotes. La tecnología SIG ha demostrado ser especialmente útil para planificar operaciones de control de vectores, manejar y desplegar recursos para el control del dengue, y presentar la situación del dengue en cualquier sitio.

Hay disponibles programas de libre acceso de software de computadoras; algunos paquetes de software y mapas se pueden bajar de Internet. Algunos programas para el control del dengue usan dispositivos portátiles del sistema de posicionamiento global (GPS, Global Positioning System) y otro equipo de computadora operado manualmente para registrar los datos que se ingresan a una base central de datos.

Cuando dichos recursos no se encuentren disponibles, se pueden usar mapas comerciales o dibujados a mano, con pines o etiquetas que indiquen los datos reportados.

### 3.3.2 Cabildeo, movilización social y legislación

El cabildeo es un proceso a través del cual se puede influir en los grupos de las partes interesadas para obtener el apoyo y reducir las barreras a iniciativas o programas específicos. El uso de estrategias múltiples, a menudo usadas simultáneamente, resulta clave para el éxito de cualquier esfuerzo de cabildeo. Las estrategias pueden incluir la movilización social y el cabildeo administrativo, legislativo, de regulación y de los medios de comunicación (13). Aunque puede haber diferentes públicos objetivo e incluso diferentes objetivos para las estrategias, es la coordinación de las acciones lo que conduce al logro de la meta global del esfuerzo de cabildeo estratégico. Algunas acciones pueden tener un tiempo más prolongado, tales como el cabildeo legislativo y de regulación para abordar la eliminación de llantas a nivel nacional, en tanto que otras, como la movilización de las autoridades locales y residentes para llevar a cabo acciones específicas antes del inicio de la estación lluviosa, pueden tener limitaciones de tiempo.

Un plan de cabildeo estratégico generalmente incluye uno o más de los siguientes tipos (en la tabla 3.5 se presentan ejemplos de esfuerzos de cabildeo en Asia y América Latina):

- **Movilización social:** reúne a la gente para lograr una meta común con una interpretación y dirección compartidas.
- **Cabildeo administrativo:** informa a las autoridades, encargadas de la toma de decisiones y a los líderes de opinión, sobre la importancia del programa, los costos y los beneficios de sus actividades y las necesidades del programa con el fin de obtener su apoyo y cooperación.
- **Cabildeo legislativo:** utiliza los procesos legislativos federales, estatales, provinciales, departamentales y locales para impulsar una legislación que aborde los problemas que van más allá de la responsabilidad de cualquier entidad gubernamental individual (por ejemplo, legislación para abordar la eliminación de llantas a nivel nacional o regional, el establecimiento de rellenos sanitarios o la modificación de diseños de las viviendas o sistemas de recolección y almacenamiento de agua).
- **Cabildeo de regulación:** crea las reglas mediante las cuales se implementa la legislación (por ejemplo, esfuerzos para implementar o modernizar las leyes sanitarias existentes).
- **Cabildeo legal:** utiliza el sistema judicial para aplicar la legislación y las regulaciones sanitarias (por ejemplo, multas a los contratistas cuyos sitios de construcción de edificios tengan en forma persistente focos acuáticos de vectores del dengue, o multas a los dueños de viviendas y propiedades que no evitan los criaderos de mosquitos en sus predios).
- **Cabildeo de los medios de comunicación:** comprometer sistemáticamente a los medios de comunicación para que incluyan los asuntos de interés comunitario en la agenda social, con la visión de influir en las agendas públicas. Un ejemplo de esto, aunque no es específico del dengue, son los Premios OPS a los Medios de Comunicación del Caribe por el Periodismo en Salud, un evento de premiación anual que involucra a todos los canales de los medios de comunicación en la subregión.

Tabla 3.5 Ejemplos de esfuerzos de cabildeo en Asia y América Latina

Tipo de Cabildeo	Asia	América Latina
Movilización social	Malasia. Movilización social a gran escala iniciada "localmente" en Johor Bahu. Singapur. La movilización social comprende la creación de "grupos de voluntarios para la prevención del dengue" en las organizaciones locales de base popular en la comunidad.	Brasil. Día D, un esfuerzo de movilización social coordinado a gran escala y cabildeo de los medios de comunicación iniciado "localmente" en Río de Janeiro.
Cabildeo administrativo	Malasia. Mediante el cabildeo administrativo, las actividades se han expandido a otros estados.	Brasil. Gracias al cabildeo administrativo el día D ya es nacional. Nicaragua. Después de las elecciones, el personal del programa inició el cabildeo administrativo para comprometer al nuevo personal y a los funcionarios electos en el proceso COMBI.
Cabildeo legislativo	India. Mumbai implementa medidas legislativas para evitar criaderos de mosquitos en sus predios. Varios municipios del estado de Gujarat tienen estatutos formulados para implementar medidas similares. En el estado de Goa, los estatutos modificados requieren que los dueños de viviendas instalen tapas a prueba de mosquitos en sus tanques de agua, y se exige que los administradores de los sitios de construcción de edificios eviten la reproducción de mosquitos. Singapur. La ley exige que todos los sitios de construcción tengan un "funcionario de control ambiental" de tiempo completo o parcial para atender los asuntos de sanidad, higiene y control de vectores del sitio.	Brasil. A través del programa nacional de reciclaje de llantas, se crearon los centros regionales para la recolección y procesamiento de llantas. El Salvador. Se creó el primer centro de reciclaje de llantas con el modelo del programa de Brasil.
Cabildeo legal	India. En ciudades como Ahmadabad, Delhi, Mumbai y Surat, se imponen multas a los dueños de casas si se detectan criaderos de mosquitos. Singapur. Se sanciona a los dueños de casas que crean condiciones favorables para la reproducción del mosquito. Existe la legislación para regular la sanidad.	Cuba. Se imponen multas globalmente a los dueños de casa y negocios cuando se detectan criaderos de Aedes.
Cabildeo de los medios de comunicación	Malasia. El cabildeo de los medios de comunicación y la movilización social son dos componentes esenciales del programa del dengue.	Brasil. El cabildeo de los medios de comunicación y la movilización social son dos componentes clave del día D.

### 3.3.3 Movilización social y comunicación

A diferencia de las infecciones crónicas o de transmisión sexual, las enfermedades transmitidas por vectores requieren más que un cambio de la conducta individual con el fin de influir en la transmisión de la enfermedad. Se requiere un cambio de conducta tanto a nivel individual como comunitario con el fin de reducir exitosamente los hábitats larvarios del vector y, a su vez, reducir el número de mosquitos adultos disponibles para transmitir la enfermedad. Esto ha llevado a un mayor énfasis en las actividades de movilización social y comunicación que están plenamente integradas a los esfuerzos de prevención y control del dengue (14).

Para poder elaborar una estrategia de comunicación apropiada, es necesario entender que la comunicación no es solamente la difusión de mensajes a través de

distintos canales, tales como la comunicación interpersonal o los medios masivos de comunicación. La comunicación es un proceso interactivo de dos vías mediante el cual dos o más participantes (individuos o grupos) crean y comparten información con el fin de llegar a un entendimiento común e identificar las áreas de mutuo acuerdo. A su vez, esto permite que se implementen las acciones colectivas, como el cabildeo y la movilización social. Una vez identificadas las acciones colectivas, mediante la movilización social se puede comprometer a las personas a participar con sus propios esfuerzos en el logro de una meta específica (15). La movilización social no es simplemente una actividad individual; involucra a todos los segmentos relevantes de la sociedad, es decir, encargados de la toma de decisiones y diseñadores de políticas, líderes de opinión, burócratas y tecnócratas, grupos profesionales, grupos religiosos, comercio e industria, comunidades e individuos. También tiene en cuenta las necesidades percibidas por el público, abarca el principio crítico de la participación comunitaria y busca facultar a los individuos y grupos para la acción.

Hasta la fecha, la mayor parte de las actividades de comunicación y movilización social relacionadas con el dengue, que incluyen mayores esfuerzos tradicionales de información, educación y comunicación, se han dirigido a individuos y comunidades generalmente definidas por fronteras geográficas, tales como vecindarios, escuelas y casas que caen dentro del radio de un caso de dengue confirmado. Se ha prestado muy poca atención a la creación y celebración de un diálogo sobre las políticas para hacer frente a las causas subyacentes de la creciente existencia de hábitats larvarios de vectores, tales como servicios inefectivos para el manejo de los desechos o un suministro de agua inconsistente o deficiente. Los esfuerzos en políticas requieren diferentes estrategias de comunicación con el fin de comprometer al diverso público objetivo, que puede incluir representantes de los ministerios de recursos naturales y ambiente (agua y sanidad), planificación urbana, finanzas y turismo, así como a las autoridades municipales. Aunque muchos países tienen un comité nacional contra el dengue que puede ser activado durante los brotes o epidemias, generalmente, estos comités no hacen frente a los problemas más amplios que conducen a la propagación continua de los mosquitos vectores de la fiebre del dengue.

A menudo no existen planes ni estrategias de comunicación, lo que resulta en campañas de información a corto plazo y actividades ad hoc en relación con los brotes. En 2004, la OMS publicó *Planning social mobilization and communication for dengue fever prevention and control* (16), una guía paso a paso para ayudar a los directores de programas a desarrollar estrategias de movilización y comunicación efectivas para promover el cambio de conducta como parte de los programas rutinarios de control de vectores. La guía utiliza la metodología de planificación COMBI (comunicación para el impacto conductual) que se centra en los esfuerzos de comunicación y movilización para promover y medir los cambios en la conducta, y no solamente los cambios en el conocimiento y actitudes. Este enfoque en la conducta, en lugar de en el conocimiento, se basa en muchos años de esfuerzos de información, educación y comunicación para aumentar el conocimiento comunitario del dengue, los mosquitos vectores y sus hábitats larvarios. El entendimiento de los pasos precisos que se necesitan para llevar a cabo una conducta recomendada, ayuda a los programas a cambiar del uso de mensajes generales que, a menudo, son ignorados por el público objetivo, a mensajes que promuevan y motiven el proceso de cambio conductual (17).

### 3.3.4 Colaboración dentro del sector salud y con otros sectores

La colaboración intersectorial entre los socios es una estrategia clave de manejo integrado de vectores. El establecimiento de vínculos de comunicación facilita un enfoque más integrado de los esfuerzos individuales e independientes de los diferentes sectores, y proporciona una plataforma para que los socios resuelvan los problemas entre las agencias y compartan las mejores prácticas, reduciendo al mismo tiempo la duplicación de esfuerzos. El establecimiento de vínculos de comunicación para el control del dengue también ayuda a aprovechar las fortalezas de los socios e integrar sus esfuerzos, aumentando así la efectividad y eficiencia de las acciones dirigidas a la prevención y control del dengue.

#### 3.3.4.1 Colaboración dentro del sector salud

Las medidas de control se pueden integrar con los sólidos sistemas locales de salud mediante la transferencia de responsabilidades, autoridades, recursos y conocimiento desde el nivel central al local. Sin embargo, es de importancia crítica que la transferencia de responsabilidades se acompañe de la transferencia de recursos financieros y técnicos. La transferencia se puede lograr, por ejemplo, ofreciendo seminarios de fortalecimiento de capacidades o cursos de capacitación en biología y control de vectores, epidemiología y comunicación, entre otros temas, a nivel local. En todos los niveles administrativos del gobierno (estatales, provinciales, departamentales y locales), el programa de control del dengue generalmente forma parte del sistema de salud local, donde radica la responsabilidad de la planificación, implementación, supervisión y evaluación del programa local.

Los contactos, enlaces y actividades de cooperación se deben promover dentro de las diferentes divisiones del sector salud. Esta cooperación con el programa del dengue es necesaria, teniendo en cuenta que la prevención y control del dengue no es responsabilidad de un sólo departamento. Independientemente de si el programa está dirigido por el ministerio de Salud, es esencial la colaboración de aquellos departamentos dentro del ministerio responsables del control y vigilancia de vectores, vigilancia epidemiológica, diagnóstico y manejo clínico, salud materna e infantil (por ejemplo, los programas sobre el manejo integrado de las enfermedades de la niñez), educación en salud, participación comunitaria y salud ambiental. Las entidades como los institutos nacionales de salud y las escuelas de salud pública y medicina, también pueden contribuir llevando a cabo actividades para las que el ministerio de Salud puede que no tenga los recursos, tales como capacitación y proyectos de investigación.

#### 3.3.4.2 Colaboración con otros sectores y con la comunidad

La prevención y control del dengue necesitan un enfoque intersectorial efectivo que requiere la coordinación entre el ministerio líder, generalmente es el ministerio de Salud, y otros ministerios y agencias gubernamentales, el sector privado (incluidos los proveedores privados de salud), organizaciones no gubernamentales (ONG) y comunidades locales. Un aspecto importante de esto es compartir los recursos (tabla 3.6). Dicha cooperación es decisiva en las situaciones de emergencia, cuando los escasos o ampliamente dispersos recursos humanos y materiales se tienen que movilizar rápidamente y su utilización se tiene que coordinar para mitigar los efectos de una epidemia. El proceso se puede facilitar mediante el ajuste de las políticas.



## Ajuste de políticas

El ministerio de Salud y el director del programa deben buscar un acuerdo mutuo con otros ministerios, sectores o gobiernos municipales, incluso, el ajuste de prácticas y políticas existentes, para colocar la salud pública en una posición central dentro de las metas de dichas entidades (cabildeo administrativo). Por ejemplo, se podría alentar al sector de obras públicas a asignar prioridad a las mejoras en el suministro de agua para las comunidades con mayor riesgo de dengue.

Tabla 3.6 Ejemplos seleccionados de acciones intersectoriales potenciales

Sector	Asunto	Fundamento
Sector público Ministerio del Ambiente	Manejo de desechos sólidos, suministro de agua, promoción de políticas públicas saludables	Los recipientes desechados y recipientes de almacenamiento de agua en las viviendas son hábitats larvarios.
Ministerio de Educación	Incorporación de asuntos y actividades de salud ambiental en los planes de estudio escolar	Fortalecimiento de los niños con conocimientos sobre los riesgos para la salud y las habilidades para llevar a cabo acciones para manejar el ambiente. Esto es a menudo un punto de entrada para la acción comunitaria.
Autoridad municipal	Infraestructura y planificación urbana, incluso servicios de agua y sanidad	Se puede diseñar y manejar el desarrollo y la infraestructura urbana para evitar la creación de hábitats larvarios (por ejemplo, suficientes recursos dedicados a la recolección y eliminación de desechos, y un sistema confiable y de buena calidad de agua).
Ministerio de Obras Públicas	Sistema de drenaje de aguas pluviales de las calles, unidades de servicio subterráneas para teléfonos, etc. Estructuras de vivienda y recipientes para el almacenamiento de agua en las viviendas	Diseño de sistemas de drenaje de escorrentías y bocas de alcantarilla que no creen hábitats subterráneos de poblaciones larvarias de mosquitos. Diseño de estructuras que eviten la creación de hábitats larvarios de mosquito (por ejemplo, diseño de techado, sistemas de recolección y escorrentía de agua).
Ministerio de Turismo	Reducción de pérdidas económicas asociadas con los brotes de dengue	Participación del sector hospitalario en las acciones rutinarias para el control de vectores y manejo ambiental.
Ministerio de Finanzas y Planificación	Marco legislativo	Suministro del marco legislativo y de regulación para apoyar las acciones de manejo ambiental y buen uso de insecticidas.
Sector privado	liderazgo, especialmente en los sectores industriales y de manufactura	Las industrias petroquímicas y de empaques para el consumidor, y los fabricantes de llantas y tanques de almacenamiento de agua son ejemplos de cómo puede contribuir el sector privado –directa o indirectamente – a los hábitats larvarios y a posibles soluciones, especialmente en el contexto de la “responsabilidad social o ambiental”. Los negocios de llantas a pequeña escala pueden tener medios limitados para proteger las llantas usadas que se almacenan en los locales.
Organizaciones no gubernamentales	Movilización de la acción comunitaria	Las ONG pueden movilizar recursos y acciones a nivel comunitario en relación con problemas de interés común.

## Participación potencial de los ministerios del gobierno

**Obras Públicas.** El ministerio encargado de las obras públicas y sus contrapartes municipales son responsables de proporcionar el suministro confiable de agua, sanidad y manejo de desechos sólidos. Las dimensiones y la calidad de estos servicios influyen directamente en la disponibilidad de los hábitats larvarios. Además, mediante la adopción e implementación de códigos de viviendas y edificios (cabildeo legislativo y de regulación), un municipio puede exigir el suministro de servicios públicos, tales como agua corriente o conexiones de alcantarillado a viviendas individuales y control de escorrentía de aguas pluviales para nuevas urbanizaciones, o puede prohibir la construcción de pozos abiertos de agua subterránea. Estas oportunidades se deben tener en consideración cuando se planifican los esquemas de desarrollo urbano y debido a los beneficios de menor riesgo de dengue y de mosquitos y otras pestes.

**Educación.** El Ministerio de Educación debe ser un socio clave, ya que no sólo es responsable de educar a los niños y adultos jóvenes, sino también de inculcar normas sociales que incluyan las conductas de higiene apropiadas. Cuando la prevención y el control del dengue involucran un componente de comunicación sobre salud dirigido a los niños de edad escolar, el Ministerio de Salud puede trabajar en estrecha colaboración con el Ministerio de Educación para preparar, comunicar e impartir mensajes y habilidades apropiadas para el cambio de conducta. Estos mensajes y habilidades deben integrarse a los planes de estudio actuales para garantizar la continuidad a largo plazo (18).

Los modelos de educación sobre salud se pueden desarrollar, analizar y evaluar conjuntamente en diferentes grupos de edad. Se deben fomentar programas de investigación en las universidades e institutos superiores para que incluyan componentes que generen información de importancia directa (por ejemplo, biología y control, manejo de casos) o de importancia indirecta (por ejemplo, mejor suministro de agua, promoción de sanidad comunitaria, estudios de caracterización de desechos, análisis de costo y rentabilidad de las intervenciones), para ayudar a la toma de decisiones basada en el conocimiento.

**Turismo.** La coordinación con el Ministerio de Turismo puede facilitar la comunicación oportuna de mensajes de alerta de brotes o epidemia a los turistas y a la industria hotelera, de manera que se puedan tomar las acciones dirigidas a reducir el riesgo de exposición a la infección.

**Ambiente.** El ministerio responsable del ambiente puede ayudar al Ministerio de Salud a recopilar información sobre los ecosistemas y hábitats, en las ciudades y comunidades más pequeñas en alto riesgo de dengue y a su alrededor, para ayudar en la planificación del programa. Por lo menos en un país (Singapur), el Ministerio del Ambiente es directamente responsable del control de los vectores del dengue y promueve políticas públicas saludables que incluyen el buen manejo de los plaguicidas para salud pública.

## Colaboración con organizaciones no gubernamentales

Las ONG pueden jugar un importante papel en la promoción e implementación del manejo ambiental para el control de vectores del dengue, que con mayor frecuencia involucran la comunicación de la salud en relación con la reducción de criaderos

y la mejora de las viviendas. Las ONG comunitarias se deben identificar como socios potenciales, pueden ser grupos informales de los vecindarios, tales como organizaciones privadas de voluntarios, grupos religiosos y grupos de acción ambiental y social.

Con la orientación y guía apropiadas, especialmente en relación con los métodos de reducción de criaderos, las ONG pueden recoger recipientes desechados (por ejemplo, llantas, recipientes de alimentos y bebidas) o pueden limpiar drenajes y alcantarillas, quitar vehículos abandonados y basura del borde de la carretera, y llenar las oquedades de árboles y rocas. Durante los brotes, las ONG pueden influir en la movilización de los dueños de viviendas y otros miembros de la comunidad para que eliminen importantes hábitats larvarios del vector o para que dispongan de los recipientes de tal manera que no permitan la aparición del mosquito (por ejemplo, vaciando y limpiando los recipientes para almacenar agua a intervalos semanales). Las ONG también pueden alentar en el público la cooperación y aceptación de la fumigación espacial y las medidas para aplicar larvicidas.

Las comunidades se organizan de muchas maneras, de modo que no hay una fórmula establecida para la interacción. Sin embargo, las iniciativas de movilización social tienen que ser social y culturalmente apropiadas y deben desarrollarse entre socios con un espíritu de respeto mutuo. Hay muchos ejemplos de organizaciones de voluntarios y asociaciones de mujeres que asumen el liderazgo en el suministro de dinero, publicidad y apoyo político a exitosas campañas de base comunitaria para la reducción de criaderos o en la organización de actividades regulares en las viviendas para reducir las poblaciones de mosquitos.

#### Colaboración con la industria y el sector privado

La colaboración con la industria y el sector privado puede fomentar la fabricación y utilización de recipientes para almacenar agua y sistemas de aire acondicionado, diseñados a prueba de mosquitos, y pueden promover la recolección y reciclaje de llantas usadas, plástico, aluminio, vidrio y otros recipientes. En la industria de la construcción, las asociaciones de arquitectos pueden ayudar a promover el diseño y la construcción de casas y lugares de trabajo saludables y a prueba de mosquitos.

#### 3.3.5 Enfoques integrados para el control

En lugar de enfocarse sólo en el vector o los vectores del dengue, puede haber oportunidades para integrar el control de *Aedes* con el control de plagas o vectores de otras enfermedades. Cuando se hace frente simultáneamente a dos o más problemas de salud pública, se puede mejorar la rentabilidad y ayudar a promover la aceptación y participación del público en el programa. Por ejemplo, el control de *Ae. aegypti* en algunas áreas urbanas se puede combinar con el control de *Culex quinquefasciatus*; usualmente, esta última especie es mucho más molesta para el público, además de ser un vector importante de la filariasis linfática en muchos ambientes tropicales. La recolección de los desechos sólidos como un componente de manejo ambiental de los programas de control de *Aedes*, no necesita restringirse sólo a los recipientes donde se reproduce *Aedes*, sino que también puede incluir aspectos que estén asociados con moscas domésticas y roedores. Más aun, teniendo en cuenta que el virus de la fiebre amarilla y el de Chikungunya

también son transmitidos por *Ae. aegypti*, y que el de Chikungunya también lo es por *Ae. albopictus*, su control es una forma efectiva de reducir el riesgo de brotes de estas enfermedades además del dengue. En muchas ciudades de India, el *Ae. aegypti* y el vector de la malaria *Anopheles stephensi* comparten hábitats larvarios comunes y se pueden atacar simultáneamente.

### 3.3.6 Fortalecimiento de capacidades

Al igual que en otras áreas de la salud pública, los niveles de dotación de personal y fortalecimiento de capacidades son importantes para el control de los vectores. En particular, los entomólogos de salud pública, personal del control de vectores, los especialistas ambientales, los científicos sociales y los especialistas en comunicación, juegan roles fundamentales.

#### 3.3.6.1 Científicos sociales y especialistas en comunicación

Dado que la movilización social y la comunicación son a menudo los elementos menos planificados y más subfinanciados del programa de prevención y control del dengue, es todavía más importante utilizar los recursos en una manera bien enfocada y costo-efectiva. Esto se puede lograr trabajando con los científicos sociales que tengan conocimientos y experiencia en el uso de las teorías de cambio conductual para el desarrollo de programas, y con los especialistas de la comunicación que tengan experiencia, preferiblemente en comunicación de la salud, es decir, el uso de estrategias de comunicación para informar e influir en las decisiones individuales y comunitarias que mejoran la salud. Esto requiere que el programa del dengue incluya en su presupuesto anual, una asignación para actividades de movilización social y comunicación, con el fin de integrar a estos especialistas en la planificación rutinaria de los programas.

La mayoría de los ministerios de Salud tienen departamentos de promoción y educación de la salud, y cada vez es más común encontrar que incluyan la comunicación. Sin embargo, la comunicación frecuentemente es vista como el uso de los medios masivos de comunicación, y por lo tanto, los especialistas de la comunicación pueden ser individuos con experiencia en relaciones públicas, periodismo o medios de comunicación con conocimiento limitado sobre los principios de la promoción de la salud o el cambio conductual. En este caso, es aún más importante involucrar a un especialista en promoción de la salud o a un científico social para garantizar que los mensajes se enfoquen en las conductas apropiadas y factibles, y que ataquen los principales hábitats larvarios del vector, y que el impacto de las actividades de movilización social y comunicación sean evaluadas para conocer los cambios de conducta y no solamente para los cambios en el conocimiento o las actitudes. Generalmente, los niveles centrales y estatales o provinciales cuentan con personal para la promoción y educación, en tanto que en el nivel local, un enfermero o trabajador social puede desempeñar esas funciones si no se cuenta con alguien capacitado en comunicación en el personal clínico de salud.

La capacitación continua y la práctica en comunicación en todos los niveles resultan esenciales para garantizar la comunicación interpersonal apropiada y efectiva entre el personal de control de vectores y los dueños de viviendas, entre el director del programa del dengue y el personal de control de vectores, y entre el director del programa y los socios dentro del sector salud y fuera de él. En colaboración con

el especialista en comunicación, se puede determinar cuándo y cómo emplear los medios de comunicación a nivel nacional, regional y local. La utilización de los medios de comunicación puede implicar sesiones de capacitación para hablar en público para los principales portavoces dentro del programa, así como para los epidemiólogos y personal médico que también tendrán la necesidad de hablar con los medios. La capacitación para trabajar con los medios de comunicación, especialmente durante un brote o epidemia, es esencial para garantizar que se comparta información precisa y útil en forma masiva a través de los medios de comunicación, evitar mensajes confusos sobre lo que se espera de la comunidad durante el brote y reducir las probabilidades de una mala interpretación de la información o sensacionalismo (especialmente, el número de casos de dengue).

### 3.3.6.2 Entomólogos de salud pública y personal para el control de vectores y manejo ambiental.

Las habilidades para dirigir, implementar, supervisar y evaluar el programa se deben determinar de conformidad con la disponibilidad de los recursos, los objetivos del programa y las estrategias de intervención. Las actividades de capacitación, incluyendo la capacitación de formación en el empleo, se deben personalizar de acuerdo con las necesidades de los diferentes grupos de personal. La OMS publicó la guía para la evaluación de las necesidades de todos los componentes del programa de control del dengue (19).

Independientemente de si las actividades para el control de vectores están alineadas con los sistemas de salud centralizados o descentralizados o si no lo están, y de si son distintas o están integradas a otras actividades del sector salud, las habilidades disponibles en cualquier nivel de responsabilidad administrativa deben estar de acuerdo con esas responsabilidades. Esto es igualmente importante para la planeación financiera y operativa que incluyen la planeación de la fuerza de trabajo y la guía técnica y estratégica, así como para la infraestructura física esencial.

### 3.3.7 Investigación operativa

La investigación operativa debe estar orientada a las necesidades prioritarias del programa, con el fin de generar la base de conocimientos para la adaptación de las estrategias e intervenciones. Esto puede incluir, por ejemplo, estudios sobre la ecología del vector, la eficacia, efectividad y rentabilidad de los métodos actuales y los prometedores nuevos métodos para el control de vectores, la investigación formativa sobre prácticas culturales pertinentes y la guía para involucrar a las comunidades en las actividades del programa.

### 3.3.8 Supervisión y evaluación

La supervisión periódica del suministro de los servicios de prevención y control del dengue y la evaluación del impacto de las intervenciones, son actividades importantes para el manejo efectivo del programa. Se deben identificar los indicadores apropiados para medir el progreso de la implementación, así como los indicadores de producción y resultado. La tabla 3.7 ofrece ejemplos de buenas y malas prácticas en la prevención y control del dengue.

Tabla 3.7 Prevención y control del dengue: ejemplos de buenas y malas prácticas

Actividad	Buenas prácticas	Malas prácticas
Manejo Ambiental	<p>Determinación de la ecología local de las etapas inmaduras como base para la selección de las intervenciones más apropiadas</p> <p>Integración del control del dengue con la sanidad, eliminación de desechos sólidos, servicios de suministro de agua y otros programas para el control de vectores y plagas</p>	<p>Inversión desproporcionada en los métodos de control químico cuando están disponibles soluciones de manejo ambiental accesibles y más sostenibles.</p> <p>Responder primariamente a los brotes y no invertir en medidas sostenidas para el control de vectores.</p>
Control químico	Uso prudente de los insecticidas	Uso de métodos de control químico sin evaluar la eficacia y rentabilidad, y sin vigilar la sensibilidad local del vector.
Servicios municipales	Colaboración interseccional en desarrollo urbano o renovación urbana para minimizar la existencia de hábitats larvarios de los vectores del dengue y vectores de otras enfermedades	Mercadeo social de larvicidas para recipientes de almacenamiento de agua, con bajas tasas de cobertura consiguientes.
Vigilancia epidemiológica y seguimiento entomológicos	Vigilancia de las poblaciones del vector para el control específico en tiempo y espacio, y la retroalimentación para el ajuste del programa.	Generación de datos de vigilancia entomológica de rutina que no son analizados ni utilizados en una forma oportuna y eficiente para el manejo y toma de decisiones

### 3.4 REFERENCIAS

1. WHO. Global strategic framework for integrated vector management. Geneva, World Health Organization, 2004 (Document WHO/CDS/CPE/2004.10, disponible en: [http://whqlibdoc.who.int/hq/2004/WHO\\_CDS\\_CPE\\_PVC\\_2004\\_10.pdf](http://whqlibdoc.who.int/hq/2004/WHO_CDS_CPE_PVC_2004_10.pdf); accedido en octubre 2008).
2. PAHO. Dengue and dengue hemorrhagic fever in the Americas: guidelines for prevention and control. Washington, DC, Pan American Health Organization, 1994 (Scientific publication, No. 548).
3. WHO. Guidelines for drinking-water quality, 3rd ed., incorporating first addendum. Geneva, World Health Organization, 2006 (disponible en: [http://www.who.int/water\\_sanitation\\_health/dwq/gdwq3rev/en/index.html](http://www.who.int/water_sanitation_health/dwq/gdwq3rev/en/index.html); accedido en octubre 2008).
4. WHO. WHOPEs guidelines for insecticide resistance. Disponible en: <http://www.who.int/whopes/guidelines/en/>; accedido en octubre 2008.
5. WHO. Space spray application of insecticides for vector and pest control: a practitioner's guide. Geneva, World Health Organization, 2003 (Document WHO/CDS/WHOPES/GCDPP/2003.5).
6. WHO. Pesticides and their application for the control of vectors and pests of public health importance. Geneva, World Health Organization, 2006 (Document WHO/CDS/WHOPES/GCDPP/2006.1; disponible en: [http://whqlibdoc.who.int/hq/2006/WHO\\_CDS\\_NTD\\_WHOPEs\\_GCDPP\\_2006.1\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/hq/2006/WHO_CDS_NTD_WHOPEs_GCDPP_2006.1_eng.pdf)).
7. WHO. Safe use of pesticides. Fourteenth report of the WHO Expert Committee on Vector Biology and Control. Geneva, World Health Organization, 1991 (WHO Technical Report Series, No. 813).
8. WHO/EMRO. Use of fish for mosquito control. Cairo, World Health Organization Regional Office for the Eastern Mediterranean, 2003 (Document WHO/EM/MAL/289/E/G).
9. WHO/TDR. Report of the Scientific Working Group on Dengue (TDR/SWG/08). Geneva, World Health Organization, Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases, 2006 (disponible en: [http://www.who.int/tdr/publications/publications/swg\\_dengue\\_2.htm](http://www.who.int/tdr/publications/publications/swg_dengue_2.htm); accedido en octubre 2008).
10. Kroeger A et al. Effective control of dengue vectors with curtains and water container covers treated with insecticide in Mexico and Venezuela: cluster randomized trials. *British Medical Journal*, 2006, 332:1247-1252.
11. The eradication of *Aedes aegypti* at the Singapore Paya Lebar International Airport. In: Chan YC, Chan KL, Ho BC, eds. Vector control in South-East Asia. Proceedings of the First SEAMEO-TROPED Workshop, Singapore, 1972. Bangkok, SEAMEO, 1973 (pp 85-88).

12. Perich M et al. Field evaluation of a lethal ovitrap against dengue vectors in Brazil. *Medical and Veterinary Entomology*, 2003, 17:205–210.
13. Loue S, Lloyd IS, O'Shea DJ. *Community health advocacy*. New York, NY, Kluwer Academic/Plenum Press, 2003.
14. Lloyd IS. Best practices for dengue prevention and control in the Americas. Washington, DC, Environmental Health Project, 2003 (Strategic Report No. 7).
15. UNICEF. *Communication handbook for polio eradication and routine EPI*. New York, NY, United Nations Children's Fund, 2000.
16. Parks W, Lloyd IS. *Planning social mobilization and communication for dengue fever prevention and control: a step-by-step guide*. Geneva, World Health Organization, 2004 (disponible en: <http://www.ops.org.bo/et/dengue/documentos/ndeng24293.pdf>; visualizado en octubre 2010).
17. Renganathan E et al. *Communication-for-Behavioural-Impact (COMBI): a review of WHO's experiences with strategic social mobilization and communication in the prevention and control of communicable diseases*. In: Haider M, ed. *Global public health communication: challenges, perspectives, and strategies*. Sudbury, MA, Jones and Bartlett Publishers, Inc., 2005 (pp 305–320).
18. Nathan MB, Lloyd L, Wiltshire A. *Community participation in environmental management for dengue vector control: experiences from the English-speaking Caribbean*. *Dengue Bulletin*, 2004, 28(Suppl):13–16.
19. WHO. *Guidelines for conducting a review of a national dengue prevention and control programme*. Geneva, World Health Organization, 2005 (Document WHO/CDS/CPE/PVC/2005.13).



**CAPÍTULO 4**  
**DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO**  
**Y PRUEBAS DIAGNÓSTICAS**



## CAPÍTULO 4. DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO Y PRUEBAS DIAGNÓSTICAS

### 4.1 PANORAMA GENERAL

El diagnóstico eficiente y preciso del dengue es de fundamental importancia para la atención clínica, es decir, la detección temprana de casos graves, la confirmación de casos y el diagnóstico diferencial con otras enfermedades infecciosas, actividades de vigilancia, control de brotes, patogénesis, investigación académica, desarrollo de vacunas y pruebas clínicas.

Los exámenes de laboratorio para confirmar la infección por el virus del dengue pueden abarcar la detección del virus, el ácido nucleico viral, antígenos o anticuerpos o una combinación de estas técnicas. Después de la aparición de la enfermedad, el virus se puede detectar durante cuatro a cinco días en el suero, el plasma, las células sanguíneas circulantes y otros tejidos. Durante las primeras etapas de la enfermedad, se puede usar el aislamiento del virus, la detección del ácido nucleico o el antígeno para diagnosticar la infección. Al final de la fase aguda de la infección, la serología constituye el método de elección para el diagnóstico.

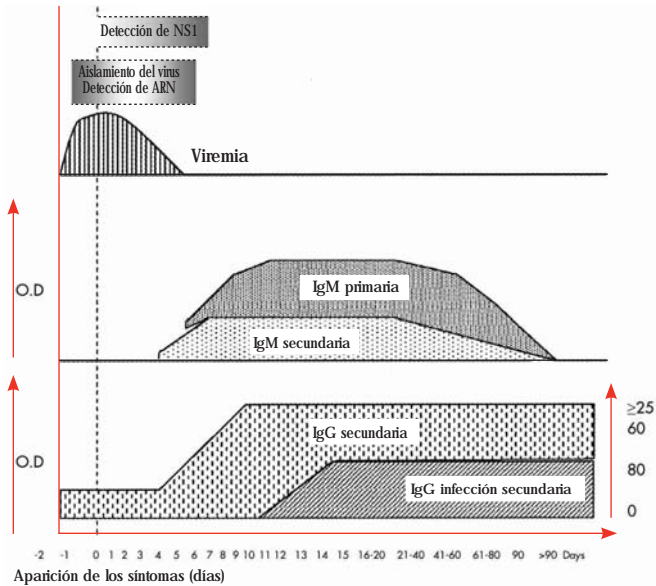
La respuesta de los anticuerpos a la infección difiere de acuerdo con el estado inmunitario del huésped (1). Cuando la infección del dengue se presenta en personas que no han sido previamente infectadas con un flavivirus ni inmunizadas con una vacuna de flavivirus (por ejemplo, para fiebre amarilla, encefalitis japonesa, encefalitis transmitida por garrapata), los pacientes desarrollan una respuesta primaria de anticuerpos caracterizada por un lento aumento de anticuerpos específicos. Los anticuerpos IgM son el primer isotipo de inmunoglobulina en aparecer. Estos anticuerpos se pueden detectar en 50% de los pacientes alrededor de los días 3 a 5 después de la aparición de la enfermedad, y aumentan a 80% para el día 5 o a 99% para el día 10 (figura 4.1). Los niveles de IgM alcanzan el pico, aproximadamente, dos semanas después de la aparición de los síntomas y luego declinan a niveles no detectables durante dos a tres meses. Generalmente, los anticuerpos IgG anti-dengue en el suero se pueden detectar en títulos bajos al final de la primera semana de la enfermedad, y aumentan lentamente desde entonces, y los anticuerpos IgG son todavía detectables en el suero después de varios meses, y probablemente incluso de por vida (2-4).

Durante una infección secundaria de dengue (una infección por dengue en un huésped infectado previamente por un virus de dengue, o algunas veces después de una vacunación o infección de flavivirus no relacionada con el dengue), los títulos de anticuerpos se elevan rápidamente y reaccionan ampliamente contra muchos flavivirus. La IgG es el isotipo de inmunoglobulina que predomina, es detectable a niveles altos, aun en la fase aguda, y persiste por periodos que duran de 10 meses a toda la vida. Los primeros niveles de IgM en la etapa de convalecencia son significativamente más bajos en las infecciones secundarias que en las primarias y en algunos casos es posible que no se detecten, dependiendo de la prueba empleada (5). Para distinguir entre las infecciones primarias y las secundarias de dengue, las relaciones entre los anticuerpos IgM e IgG se usan ahora con mayor frecuencia que la prueba de inhibición de hemaglutinación (6-8).

Se ha elaborado una serie de métodos de diagnósticos de laboratorio para apoyar al manejo del paciente y el control de la enfermedad. La selección del método de

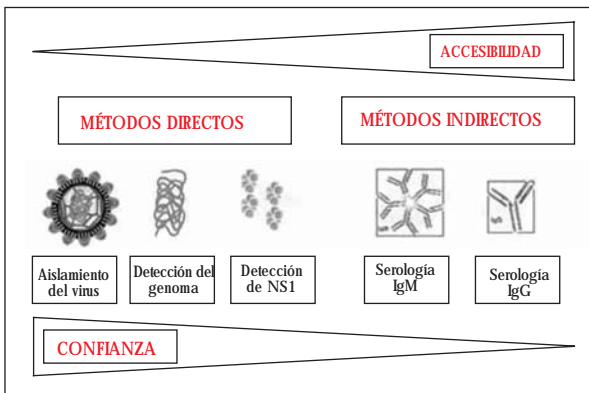
diagnóstico depende del propósito para el cual se realizan las pruebas (por ejemplo, diagnóstico clínico, estudio epidemiológico, desarrollo de vacunas), el tipo de laboratorio y la experiencia y conocimientos técnicos disponibles, los costos y el tiempo de recolección de las muestras.

Figura 4.1 Línea de tiempo aproximada de las infecciones primarias y secundarias por el virus del dengue y los métodos de diagnóstico que se pueden usar para detectar la infección



En general, las pruebas con gran sensibilidad y especificidad requieren experiencia y conocimientos técnicos y tecnologías más complejas, en tanto que las pruebas rápidas pueden sacrificar la sensibilidad y especificidad por la facilidad de su realización y la velocidad de su práctica. Las técnicas de aislamiento del virus y detección del ácido nucleico son más laboriosas y más costosas, pero también, son más específicas que la detección de anticuerpos mediante métodos serológicos. La figura 4.2 muestra una relación inversa entre la facilidad de uso o accesibilidad de un método de diagnóstico y la confianza en los resultados de la prueba.

Figura 4.2 Comparación de las pruebas diagnósticas de acuerdo con su accesibilidad y confianza



## 4.2 CONSIDERACIONES EN LA SELECCIÓN DE LOS MÉTODOS DE DIAGNÓSTICOS

### 4.2.1 Manejo clínico

La infección por el virus del dengue produce gran diversidad de síntomas, muchos de los cuales no son específicos. Por lo tanto, no se puede confiar en un diagnóstico basado únicamente en los síntomas clínicos. La confirmación temprana del diagnóstico clínico por el laboratorio puede ser valiosa, ya que algunos pacientes evolucionan en poco tiempo, de la enfermedad leve a la grave y, algunas veces, a la muerte. La intervención temprana puede salvar la vida.

Antes del día 5 de la enfermedad, durante el período febril, las infecciones de dengue se pueden diagnosticar mediante aislamiento del virus en el cultivo de células, mediante detección de ARN viral por medio de pruebas de amplificación del ácido nucleico (Nucleic Acid Amplification Test, NAAT) o mediante la detección de antígenos virales por medio de la prueba EIISA o pruebas rápidas. El aislamiento del virus en el cultivo celular generalmente sólo se realiza en laboratorios con la infraestructura y los conocimientos y experiencia técnicos necesarios. Para el cultivo del virus, es importante mantener muestras de sangre refrigeradas o congeladas con el fin de preservar la viabilidad del virus durante el transporte desde el paciente hasta el laboratorio. El aislamiento y la identificación de los virus del dengue en los cultivos celulares generalmente toman varios días. Las pruebas para la detección del ácido nucleico con excelentes características de rendimiento pueden identificar el ARN viral del dengue en un período de 24 a 48 horas. Sin embargo, estas pruebas requieren equipos y reactivos costosos y, con el fin de evitar la contaminación, las pruebas deben cumplir con procedimientos de control de calidad y tienen que ser practicadas por personal técnico experimentado. Los kits para la detección del antígeno NS1 que ahora se pueden obtener comercialmente, se pueden usar en los laboratorios que cuentan con equipo limitado y arrojan resultados después de algunas horas. Las pruebas rápidas para la detección del antígeno del dengue se pueden usar en la práctica de campo y proporcionan resultados en menos de una hora. Actualmente, estas pruebas no son específicas para el tipo de virus, son costosas y están bajo evaluación para la precisión del diagnóstico y costo-efectividad en múltiples circunstancias. La tabla 4.1 resume diferentes métodos diagnósticos de dengue y sus costos.

Tabla 4.1 Resumen de las características operativas y costos comparativos de los métodos de diagnóstico de dengue (9)

Métodos diagnóstico	Diagnóstico de infecciones agudas	Tiempo para resultados	Espécimen	Tiempo de recolección después de la aparición de los síntomas	Instalaciones	Costo
Aislamiento viral e identificación de serotipo	Confirmado	1-2 semanas	Sangre total, suero, tejidos	1-5 días	Instalaciones para cultivos de mosquito o células, laboratorio BSL 2/BSL3 <sup>a</sup> microscopio fluorescente o equipo de biología molecular	SSS
Detección de ácido nucleico	Confirmado	1 ó 2 días	Tejido, sangre total, suero, plasma	1-5 días	Laboratorio BSL2, equipo para biología molecular	SSS
Detección de antígenos	Aun sin determinar	1 día	Suero	1-6 días	Facilidades para EIISA	SS
	Confirmado	>1 día	Tejido para inmunquímica	NA	Facilidades para histología	SSS
EIISA IgM IgM prueba rápida	Probable	1-2 días 30 minutos	Suero, plasma, sangre total	Después de 5 días	Facilidades para EIISA Sin suministros adicionales Facilidades para EIISA	S
IgG (suero pareado) mediante prueba EIISA, IH o neutralización	Confirmado	7 días o más	Suero, plasma sangre total	Sueros agudos 1-5 días; convalescente después de 15 días	Laboratorio BSL2 para ensayo de neutralización	S

<sup>a</sup> Los requisitos pueden variar según las políticas de cada país.

Después del día 5, los virus y antígenos del dengue desaparecen de la sangre, lo que coincide con la aparición de anticuerpos específicos. En algunos pacientes se puede detectar el antígeno NS1 por algunos días después de la disminución de la fiebre. Las pruebas serológicas del dengue tienen mayor disponibilidad en países con dengue endémico que las pruebas virológicas. El transporte del espécimen no es un problema ya que las inmunoglobulinas son estables en temperatura ambiente tropical.

El tiempo de la recolección del espécimen es más flexible para la serología que para el aislamiento del virus o la detección de ARN, ya que la respuesta de un anticuerpo se puede medir comparando una muestra obtenida durante la etapa aguda de la enfermedad con las muestras recogidas semanas o meses después. En algunas infecciones, los bajos niveles de una respuesta al dengue de IgM detectable -o su ausencia- reduce la exactitud del diagnóstico de las pruebas ELISA IgM. Los resultados de las pruebas rápidas pueden estar disponibles en menos de una hora. Sin embargo, debido a que el rendimiento de todas las pruebas comerciales aun no ha sido evaluado por los laboratorios de referencia (10), la confianza en las pruebas rápidas para diagnosticar infecciones de dengue debe ser considerada con precaución.

Un aumento de 4 veces o más en los niveles de los anticuerpos medidos mediante ELISA IgG o mediante la prueba de inhibición de hemaglutinación en sueros apareados, indica una infección reciente con flavivirus. Sin embargo, no es muy útil para el diagnóstico ni el manejo clínico esperar para recolectar suero en la etapa de convalecencia cuando el paciente es dado de alta, y sólo proporciona un resultado retrospectivo.

#### 4.2.1.1 Diagnóstico diferencial

La fiebre del dengue puede confundirse fácilmente con enfermedades no relacionadas con el dengue, especialmente en situaciones no epidémicas. Según el origen geográfico del paciente, se deben descartar otras causas, incluyendo infecciones por flavivirus no relacionadas con el dengue. Éstas incluyen fiebre amarilla, encefalitis japonesa, encefalitis de Saint Louis, Zika y Nilo Occidental, alfavirus (tales como Sinbis y Chikungunya), y otras causas de fiebre tales como malaria, leptospirosis, fiebre tifoidea, enfermedades por rickettsias (*Rickettsia prowazeki*, *R. mooseri*, *R. conori*, *R. rickettsi*, *Orientia tsutsugamushi*, *Coxiella burneti*, etc.), sarampión, enterovirus, influenza y enfermedades con síntomas similares a la influenza y fiebres hemorrágicas (Arenaviridae: Junin, etc.; Filoviridae: Marburg, Ebola; Bunyaviridae: hantavirus, fiebre hemorrágica de Crimea-Congo, etc.).

Para el diagnóstico del dengue se prefiere la técnica de identificación del virus/ARN viral/antígeno viral y la detección de una respuesta de anticuerpos en vez de una sola de estas técnicas (ver tabla 4.2).

Tabla 4.2 Interpretación de las pruebas de diagnóstico del dengue [adaptadas del estudio de Dengue y Control (DENCO)]

Muy sugestivo	Confirmado
Uno de los siguientes: 1. IgM positiva en una sola muestra de suero 2. IgG positiva en una sola muestra de suero con un título IH de 1.280 o más	Uno de los siguientes: 1. PCR positiva 2. Cultivo del virus positivo 3. Seroconversión IgM en sueros pareados 4. Seroconversión IgG en sueros pareados o aumento cuadruplicado del título IgG en sueros pareados

Infortunadamente, aún no está disponible una prueba diagnóstica ideal que permita el diagnóstico rápido y temprano, sea accesible para los diferentes sistemas de salud, sea fácil de realizar y tenga un sólido rendimiento.

#### 4.2.2 Investigaciones de brotes

Durante los brotes, se ha visto que algunos pacientes presentan fiebre con erupción o sin ella durante la etapa aguda de la enfermedad; algunos otros pueden presentar extravasación de plasma o choque, y otros presentan signos de hemorragias, en tanto que otros pueden ser observados durante la fase de convalecencia.

Una de las prioridades en un brote sospechoso es identificar el agente causal, de manera que se puedan tomar las medidas de salud pública apropiadas y se pueda motivar a los médicos para que inicien el manejo apropiado de la enfermedad aguda. En dichos casos, la rapidez y especificidad de las pruebas diagnósticas son más importantes que la sensibilidad de la prueba. Las muestras que se obtienen de pacientes febriles podrían analizarse mediante métodos de ácido nucleico en un laboratorio bien equipado o un grupo más amplio de laboratorios, usando un kit de detección del antígeno del dengue basado en EIISA. Si las muestras se recolectan después del quinto día de la enfermedad, la prueba EIISA IgM comercial o pruebas rápidas sensibles para IgM del dengue pueden sugerir un brote de dengue, pero los resultados se confirman preferiblemente con pruebas serológicas confiables realizadas en un laboratorio de referencia con amplia capacidad diagnóstica para arbovirus. Se pueden usar las pruebas serológicas para determinar la extensión de los brotes.

#### 4.2.3 Vigilancia

Los sistemas de vigilancia del dengue tienen la finalidad de detectar la circulación de virus específicos en las poblaciones humanas o de mosquitos. Las herramientas de diagnóstico utilizadas deben ser sensibles, específicas y accesibles para el país. Como se describió anteriormente, generalmente los laboratorios responsables de la vigilancia son laboratorios nacionales o de referencia capaces de practicar pruebas diagnósticas para el dengue y para una amplia gama de otras causas.

#### 4.2.4 Pruebas con vacunas

Las pruebas con vacunas se realizan con el fin de medir la seguridad y eficacia de la vacuna en personas vacunadas. La prueba de neutralización por reducción de placas (Plaque Reduction Neutralization Test, PRNT) y las pruebas de microneutralización se usan comúnmente para medir correlaciones de protección.

Después de las infecciones primarias en personas inmunes para virus diferentes a los flavivirus, los anticuerpos neutralizadores medidos con PRNT pueden ser relativamente o completamente específicos para el tipo de virus (11,12). Esta prueba es el medio más confiable para medir el título de los anticuerpos neutralizadores en el suero de un individuo infectado, como una medida del nivel de protección contra un virus infeccioso. La prueba se basa en el principio de que los anticuerpos neutralizadores inactivan el virus para que pierda su capacidad de infectar y reproducirse en determinadas células.

Después de una segunda infección por el virus del dengue, se producen títulos elevados de anticuerpos neutralizadores contra, por lo menos, dos y, a menudo,

los cuatro virus del dengue, así como también contra flavivirus no relacionados con el dengue. Esta reacción cruzada resulta de las células B de memoria, las cuales producen anticuerpos dirigidos a epítomos viriones compartidos por los virus del dengue. Durante la etapa de convalecencia temprana después de las infecciones secuenciales del dengue, el título más elevado del anticuerpo neutralizador a menudo está dirigido contra el primer virus infeccioso y no contra el más reciente. Este fenómeno se conoce como "pecado antigénico original" (13).

La desventaja de la PRNT es que su práctica es laboriosa. Una serie de laboratorios desarrollaron recientemente pruebas de neutralización de alto rendimiento que se pueden usar a gran escala en estudios de vigilancia y pruebas con vacunas. Se han observado resultados variables en las PRNT practicadas en diferentes laboratorios. Las variaciones se pueden minimizar si las pruebas se hacen en líneas estándar de células usando las mismas cepas del virus y la misma temperatura y tiempo para la incubación del virus con el anticuerpo. El ingreso del virus se debe calcular detenidamente para evitar la superposición de placas. Las líneas de células de origen mamífero, tales como las células VERO, se recomiendan para la producción de virus semilla para ser usados en la PRNT.

La prueba de microneutralización se basa en el mismo principio que la PRNT. Existen métodos variables. En uno de ellos, en lugar de contar el número de placas por pozo, el antígeno viral se tiñe usando un anticuerpo etiquetado y la cantidad de antígeno se mide mediante colorimetría. La prueba puede medir el ácido nucleico usando la PCR. La prueba de microneutralización fue diseñada para usar cantidades más pequeñas de reactivos y para analizar mayores cantidades de muestras. En las pruebas de detección del antígeno viral, la propagación del virus a lo largo de las células no está limitada debido a que en las PRNT que usan capas semisólidas, se debe estandarizar el tiempo después de la infección para evitar que el crecimiento se mida después de muchos ciclos de replicación. Como no todos los virus crecen a la misma velocidad, los períodos de incubación son específicos de cada virus. Al igual que con las PRNT, los anticuerpos medidos por micrométodos en individuos con infecciones secundarias pueden reaccionar ampliamente con los cuatro virus del dengue.



Tabla 4.3 Ventajas y limitaciones de los métodos de diagnóstico del dengue (9)

Indicaciones	Pruebas Diagnósticas	Ventajas	Limitaciones
Diagnóstico de infección aguda de dengue	Detección de ácido nucleico	<ul style="list-style-type: none"> <li>• La más sensible y específica</li> <li>• Es posible identificar el serotipo</li> <li>• Aparición temprana (pre-anticuerpo), con oportunidad de impactar en el manejo del paciente</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Posibles falsos positivos debido a la contaminación</li> <li>• Costoso</li> <li>• Requiere experiencia y el equipo de laboratorio es costoso</li> <li>• No es posible diferenciar entre la infección primaria y la secundaria</li> </ul>
	Aislamiento en cultivo de células e identificación usando inmunofluorescencia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Específico</li> <li>• Es posible identificar el serotipo usando anticuerpos específicos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Requiere experiencia e instalaciones para el cultivo de la célula y microscopía fluorescente</li> <li>• Toma más de 1 semana</li> <li>• No es posible diferenciar entre la infección primaria y la secundaria</li> </ul>
	Detección de antígenos en muestras clínicas	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fácil de realizar</li> <li>• La oportunidad para el diagnóstico temprano puede impactar en el tratamiento del paciente</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• No es tan sensible como el aislamiento del virus o la detección de ARN</li> </ul>
	Pruebas serológicas: Pruebas IgM Seroconversión: aumento de cuatro veces en los títulos IgG por IH o EISA entre las muestras de la fase aguda y la de convalecencia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Útil para la confirmación de la infección aguda</li> <li>• El menos costoso</li> <li>• Fácil de realizar</li> <li>• Puede distinguir entre infección primaria y secundaria</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Puede pasar por alto los casos porque los niveles de IgM en algunas infecciones secundarias pueden estar bajos o no ser detectados</li> <li>• Necesidad de dos muestras</li> <li>• Retraso en la confirmación del diagnóstico</li> </ul>
Vigilancia e identificación de brotes;	Detección de IgM	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Identificar casos probables de dengue</li> <li>• Fácil de realizar para la detección de casos en laboratorios centinela</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Puede pasar por alto los casos porque los niveles de IgM pueden estar bajos en las infecciones secundarias</li> </ul>
Vigilancia de la efectividad de las intervenciones	Aislamiento viral y detección de ARN	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Confirmar casos</li> <li>• Identificar serotipos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Solo pueden practicarse en laboratorios de referencia</li> <li>• Necesita muestras de la fase aguda</li> </ul>

En los ensayos de medicamentos, los pacientes deben tener un diagnóstico etiológico confirmado (vease la tabla 4.2 para obtener información sobre el diagnóstico muy sugestivo y el diagnóstico confirmado).

La tabla 4.3 resume las ventajas y limitaciones de cada uno de los métodos diagnósticos para cada propósito.

### 4.3 MÉTODOS ACTUALES PARA EL DIAGNÓSTICO DEL DENGUE

#### 4.3.1 Aislamiento del virus

Las muestras para el aislamiento del virus se deben obtener al principio del curso de la infección, durante el período de la viremia (generalmente, antes del día 5). El virus se puede recuperar del suero, el plasma y las células mononucleares de sangre periférica, y se puede intentar recuperarlo de los tejidos tomados en la autopsia (por ejemplo, hígado, pulmón, ganglios linfáticos, médula ósea). Debido a que el virus del dengue es lábil al calor, las muestras que se van a transportar al laboratorio se deben mantener en un refrigerador o deben empacarse en hielo húmedo. Si las muestras se van a almacenar hasta

por 24 horas, se deben conservar entre +4 °C y +8 °C. Para tiempos de almacenamiento más prolongados, se deben congelar a -70 °C en un congelador hondo o almacenarse en un recipiente de nitrógeno líquido. No se recomienda el almacenamiento a -20 °C, ni por períodos cortos

El cultivo celular es el método más utilizado para el aislamiento del virus del dengue. La línea celular del mosquito C6/36 (clonada de *Ae. albopictus*) ó AP61 (línea celular de *Ae. pseudoscutellaris*) son las células huésped preferidas para el aislamiento de rutina del virus del dengue. Debido a que no todos los virus del dengue de tipo silvestre inducen un efecto citopático en las líneas celulares, se tienen que examinar los cultivos de las células para saber si hay prueba específica de la infección. Este examen se realiza mediante una prueba de inmunofluorescencia para la detección del antígeno, usando anticuerpos monoclonales específicos para el serotipo y anticuerpos reactivos al grupo de los flavivirus o anticuerpos monoclonales reactivos al complejo de dengue. También, se pueden usar varios cultivos celulares de mamíferos, tales como VERO, IICMK2 y BHK21, pero son menos eficientes. El aislamiento del virus seguido de una prueba de inmunofluorescencia para confirmación, generalmente requiere 1 a 2 semanas y sólo es posible si la muestra se transporta y almacena correctamente para preservar la viabilidad del virus.

Cuando no se dispone de otros métodos, las muestras clínicas también se pueden inocular a través de la ruta intracraneal en ratones lactantes o por la inoculación intratorácica de mosquitos. Los animales recién nacidos pueden desarrollar síntomas de encefalitis, pero es posible que con algunas cepas del dengue los ratones no presenten signos de enfermedad. El antígeno del virus se detecta en el cerebro del ratón o en macerados de cabezas de mosquitos, mediante tinción con los anticuerpos anti-dengue.

### 4.3.2 Detección de ácido nucleico

El ARN es lábil al calor y, por lo tanto, las muestras para la detección del ácido nucleico tienen que manipularse y almacenarse de acuerdo con los procedimientos descritos para el aislamiento del virus.

#### 4.3.2.1 RT-PCR

Desde la década de los 90, se han desarrollado varias pruebas de reacción en cadena de la transcriptasa-polimerasa inversa (Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction, RT-PCR). Estas ofrecen mayor sensibilidad en comparación con el aislamiento viral, en un tiempo mucho más rápido. La RT-PCR in situ ofrece la capacidad de detectar el ARN del dengue en tejidos embebidos en parafina.

Todas las pruebas para la detección de ácido nucleico comprenden tres pasos básicos: extracción y purificación del ácido nucleico, amplificación del ácido nucleico, y detección y caracterización del producto amplificado. La extracción y purificación del ARN viral de la muestra se pueden realizar mediante métodos tradicionales de separación de fases líquidas (por ejemplo, fenol, cloroformo), pero se han ido reemplazado gradualmente con los kits comerciales basados en sílice (abalorios o columnas), que son más reproducibles y rápidos, especialmente porque se pueden automatizar usando sistemas robóticos. Muchos laboratorios utilizan una prueba de RT-PCR anidada, usando cebadores universales para el dengue

dirigidos a la región C/prM del genoma como un paso inicial de la transcripción inversa y amplificación, seguido de una amplificación de PCR anidada que es específico para el serotipo (14). La combinación de los cuatro cebadores específicos para los oligonucleótidos del serotipo en un solo tubo de reacción (RT-PCR multiplex de un solo paso) es una interesante alternativa para RT-PCR anidada (15). Los productos de estas reacciones se separan mediante electroforesis en un gel de agarosa, y los productos de la amplificación se visualizan como bandas de diferentes pesos moleculares en el gel de agarosa usando colorante de bromuro de etidio, y haciendo comparaciones con los marcadores de peso molecular estándar. En este diseño, los serotipos del dengue se identifican por el tamaño de sus bandas.

En comparación con el aislamiento del virus, la sensibilidad de los métodos RT-PCR varía de 80% a 100% y depende de la región del genoma seleccionado por los cebadores, el método usado para amplificar o detectar los productos PCR (por ejemplo RT-PCR de un paso comparado con RT-PCR de dos pasos) y el método empleado para los subtipos (por ejemplo, PCR anidado, hibridación de mancha con sondas de ADN específicas al sitio de restricción, análisis de secuencia, etc.). Para evitar resultados falsos positivos debido a una amplificación inespecífica, es importante identificar las regiones del genoma que son específicas para dengue y no las que se conservan en los flavivirus y otros virus relacionados. Los resultados falsos positivos también pueden ocurrir como consecuencia de la contaminación por amplicones de amplificaciones previas. Esto se puede evitar mediante la separación física de los diferentes pasos del procedimiento y el seguimiento de los estrictos protocolos para la descontaminación.

#### 4.3.2.2 RT-PCR en tiempo real

La prueba de RT-PCR en tiempo real es un sistema de ensayo de un solo paso que se utiliza para cuantificar el ARN viral y que emplea pares de cebadores y sondas que son específicos para cada uno de los serotipos del dengue. El uso de una sonda fluorescente permite la detección de los productos de la reacción en tiempo real, en una máquina de PCR especializada, sin necesidad de electroforesis. Muchos ensayos RT-PCR en tiempo real se han desarrollado empleando tecnologías TaqMan o SYBR Green. La PCR en tiempo real de TaqMan es muy específica debido a la hibridación de secuencia específica de la sonda. No obstante, es posible que los cebadores y sondas reportados en las publicaciones no sean capaces de detectar todas las cepas del virus del dengue: la sensibilidad de los cebadores y de las sondas depende de su homología con la secuencia del gen seleccionado del virus específico analizado. La RT-PCR en tiempo real de SYBR Green tiene la ventaja de la simplicidad en el diseño del cebador y utiliza protocolos RT-PCR universales, pero es teóricamente menos específica.

La RT-PCR en tiempo real puede ser "singleplex", es decir, solo detectan un serotipo a la vez, o "multiplex", es decir, son capaces de identificar los cuatro serotipos en una sola muestra. Los ensayos multiplex tienen la ventaja de que una sola reacción puede determinar los cuatro serotipos sin la posibilidad de introducir contaminación durante la manipulación de la muestra. Sin embargo, aunque los ensayos multiplex de RT-PCR en tiempo real son más rápidos, actualmente son menos sensibles que los ensayos de RT-PCR anidado. Una ventaja de este método es la capacidad de determinar el título viral en una muestra clínica, la cual se puede usar para estudiar la patogenia de la enfermedad del dengue (16).

#### 4.3.2.3 Métodos de amplificación isotérmica

La prueba de NASBA (Nucleic Acid Sequence-Based Amplification) (amplificación basada en la secuencia del ácido nucleico) es un ensayo de amplificación isotérmica específica del ARN que no requiere instrumentación de ciclos térmicos. La etapa inicial es una transcripción inversa en la cual el objetivo de ARN de una sola cadena es copiado a una molécula de ADN doble cadena que sirve como una plantilla para la transcripción del ARN. La detección del ARN amplificado se logra mediante electroquimioluminiscencia o, en tiempo real, con sondas moleculares fluorescentes. La NASBA se ha adaptado a la detección del virus del dengue con una sensibilidad cercana a la del aislamiento del virus en cultivos celulares y puede ser un método útil para estudiar las infecciones del dengue en estudios de campo (17).

También se han descrito métodos de amplificación mediados por asas, pero no se conoce su rendimiento en comparación con otros métodos de amplificación de ácido nucleico (18).

#### 4.3.3 Detección de antígenos

La detección de antígenos del dengue en el suero de la fase aguda era hasta hace poco inusual en casos de infecciones secundarias, debido a que dichos pacientes tenían complejos inmunitarios preexistentes de anticuerpos IgG del virus. Nuevos avances en EIISA y técnicas de hibridación en punto mancha dirigidos al antígeno de la envoltura y membrana y la proteína 1 no estructural (NS1), demostraron que se pueden detectar altas concentraciones de estos antígenos en forma de complejos inmunitarios tanto en casos de infección primaria como en secundaria, hasta nueve días después de la aparición de la enfermedad.

La glucoproteína NS1 es producida por todos los flavivirus y secretada por las células de mamíferos. La NS1 produce una respuesta humoral muy fuerte. Muchos estudios han estado dirigidos a detectar la NS1 para hacer un diagnóstico temprano de infección por el virus del dengue. Los kits comerciales para la detección del antígeno NS1 ya se encuentran disponibles, aunque no distinguen entre los serotipos del dengue. Su rendimiento y utilidad están siendo actualmente evaluados por diferentes laboratorios a escala mundial, incluyendo la red de laboratorios de WHO/TDR/PDVI.

Los ensayos de anticuerpos fluorescentes, inmounoperoxidasa y de la enzima avidina-biotina, permiten la detección del antígeno del virus del dengue en leucocitos fijados en acetona y en tejidos de autopsia sometidos a congelación rápida o fijados en formalina.

#### 4.3.4 Pruebas serológicas

##### 4.3.4.1 MAC-EIISA

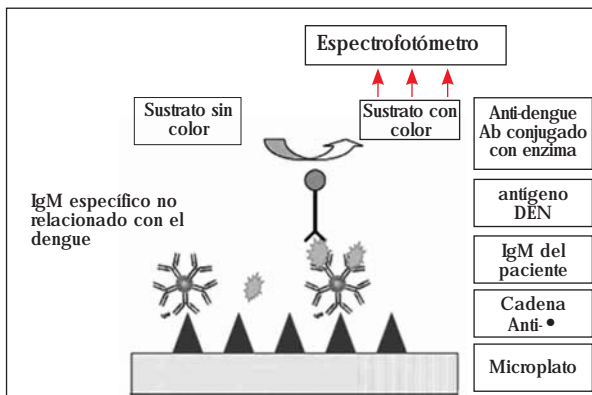
Para la captura de anticuerpos IgM por MAC-EIISA, la IgM total en los sueros de los pacientes se captura mediante anticuerpos específicos para la cadena anti- $\mu$  (específicos para IgM humana) revestidos en un microplato. Los antígenos específicos del dengue, de uno a cuatro serotipos (DEN-1, DEN-2, DEN-3 y DEN-4), están ligados a los anticuerpos IgM anti-dengue capturados y son detectados mediante anticuerpos monoclonales o policlonales del dengue, directa o indirectamente

conjugados con una enzima que transforma un sustrato sin color en productos con color. La densidad óptica se mide mediante espectrofotómetro.

El suero, la sangre en papel de filtro y la saliva, pero no la orina, se pueden usar para la detección de IgM si las muestras se toman dentro de un período apropiado (cinco días o más después de la aparición de la fiebre). Las muestras de suero se pueden analizar en una dilución individual o en múltiples diluciones. La mayoría de los antígenos usados para esta prueba se derivan de la proteína de envoltura, usualmente, sobrenadantes de cultivos celulares infectados con el virus o preparaciones del cerebro de ratones lactantes. La prueba MAC-ELISA tiene buena sensibilidad y especificidad pero sólo cuando se usa cinco días o más después de la aparición de la fiebre. Hay diferentes kits comerciales disponibles (ELISA o pruebas rápidas), pero tienen sensibilidad y especificidad variables. Una red de laboratorios de WHO/TDR/PDVI evaluó recientemente las pruebas ELISA comerciales y las pruebas diagnósticas rápidas de primera generación, y encontraron que la prueba ELISA generalmente tiene un mejor rendimiento que las pruebas rápidas.

La reacción cruzada con otros flavivirus circulantes, tales como encefalitis japonesa, encefalitis de Saint Louis y fiebre amarilla, no parece ser un problema, pero se obtuvieron algunos falsos positivos en los sueros de pacientes con malaria, leptospirosis e infección previa de dengue (10). Se deben tener en cuenta estas limitaciones cuando se usen pruebas en regiones donde estos patógenos circulan concomitantemente. Se recomienda que las pruebas sean evaluadas contra un panel de sueros de enfermedades relevantes en una región en particular, antes de ser distribuidas al mercado. No es posible usar pruebas de IgM para identificar los serotipos del dengue, ya que estos anticuerpos presentan amplia reacción cruzada, incluso después de infecciones primarias. Recientemente, algunos autores han descrito un MAC-ELISA (figura 4.3) que podría permitir la determinación de serotipos, pero se requieren mayores evaluaciones (19).

Figura 4.3 Principio de una prueba MAC-ELISA



#### 4.3.4.2 EIISA IgG

La prueba EIISA IgG se usa para la detección de infecciones por dengue recientes o pasadas (si se recolectan sueros pareados dentro del período correcto). Esta prueba usa los mismos antígenos que la prueba MAC-EIISA. El uso de EIISA para la captura de IgG (GAC) específico para envoltura y membrana permite la detección de anticuerpos IgG durante un período de 10 meses después de la infección. De acuerdo con la medición de EIISA IgG indirecto revestido de antígenos de envoltura y membrana, los anticuerpos IgG duran toda la vida, pero se pueden usar anticuerpos IgG con un aumento cuadruplicado o mayor en los anticuerpos IgG en sueros pareados de fase aguda y de convalecencia para documentar infecciones recientes. Los resultados de la prueba se correlacionan bien con la prueba de inhibición de la hemaglutinación. También se utiliza un método de inhibición de EIISA (EIM) para detectar anticuerpos IgG del dengue (20) para el diagnóstico serológico y la vigilancia de los casos de dengue. Este sistema se basa en la competencia por los sitios de antígeno por parte de los anticuerpos IgG del dengue en la muestra y en el conjugado humano IgG anti-dengue.

Este método se puede usar para detectar anticuerpos IgG en suero o plasma y muestras de sangre almacenadas en papel de filtro, y permite la identificación de un caso como infección primaria o secundaria por dengue (20-22). En general, la EIISA IgG carece de especificidad dentro de los grupos del serocomplejo de los flavivirus. Después de las infecciones virales, los anticuerpos recientemente producidos son menos ávidos que los anticuerpos producidos meses o años después de la infección.

La avidéz de los anticuerpos se usa en algunos laboratorios para distinguir entre las infecciones primarias y las secundarias del dengue. Dichas pruebas no se usan extensamente y no están disponibles comercialmente.

#### 4.3.4.3 Relación IgM/IgG

Se puede usar una relación entre IgM/IgG específica para la proteína E/M del virus del dengue para distinguir las infecciones primarias de las secundarias. Las pruebas EIISA de captura de IgM y de IgG son las más comunes para este propósito. En algunos laboratorios, la infección por dengue se define como primaria si la relación de IgM/IgG es mayor de 1,2 (usando sueros del paciente a una dilución de 1/100) o de 1,4 (usando sueros del paciente a diluciones de 1/20). La infección es secundaria si la relación es menor de 1,2 o 1,4. Este algoritmo también ha sido adoptado por algunos proveedores comerciales. Sin embargo, las proporciones pueden variar de un laboratorio a otro, lo que indica la necesidad de una mejor estandarización en el rendimiento de la prueba (8).

#### 4.3.4.4 IgA

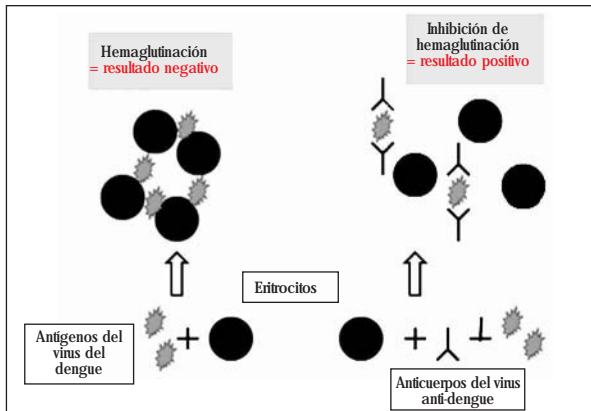
La detección positiva para IgA anti-dengue en suero de acuerdo con la medición con EIISA de captura de IgA del virus anti-dengue (AAC-EIISA), a menudo se presenta un día después que la de IgM. El título de IgA alcanza el pico cerca del día 8 después de la aparición de la fiebre y declina rápidamente hasta el día 40, cuando deja de ser detectable. Los autores no encontraron diferencias en los títulos de IgA de los pacientes con infección primaria o secundaria. Aun cuando los valores de IgA generalmente son más bajos que los de IgM, tanto en suero

como en saliva, los dos métodos se pueden realizar juntos para ayudar a interpretar la serología del dengue (22, 23). Este método no se usa con mucha frecuencia y requiere evaluación adicional.

#### 4.3.4.5 Prueba de inhibición de la hemaglutinación

La prueba de inhibición de la hemaglutinación (figura 4.4) se basa en la capacidad de los antígenos del dengue de aglutinar eritrocitos de gansos o eritrocitos humanos tipo O con tripsina. Los anticuerpos anti-dengue en suero pueden inhibir esta aglutinación y la prueba de inhibición de la hemaglutinación mide la potencia de esta inhibición. Las muestras de suero son tratadas con acetona o caolín para remover inhibidores no específicos de hemaglutinación, y luego son absorbidas con eritrocitos de gansos o humanos tipo O con tripsina para eliminar aglutininas inespecíficas. Se optimiza cada lote de antígenos y eritrocitos. El pH óptimo de cada hemaglutinina de dengue requiere el uso de múltiples y diferentes reguladores de pH para cada serotipo. Para ser óptima, la prueba de inhibición de la hemaglutinación requiere sueros pareados obtenidos al momento de la hospitalización (agudo) y al ser dados de alta (convaleciente) o sueros pareados con un intervalo de más de siete días. La prueba no distingue entre infecciones causadas por flavivirus íntimamente relacionados (por ejemplo entre el virus del dengue y el virus de la encefalitis japonesa o el del Nilo Occidental), ni entre isotipos de inmunoglobulina. La respuesta a una infección primaria se caracteriza por el bajo nivel de anticuerpos en el suero de la fase aguda extraídos antes del quinto día y, de allí en adelante, una elevación lenta de los títulos de anticuerpos IH. Durante las infecciones secundarias por dengue, los títulos de anticuerpos IH se elevan rápidamente, excediendo generalmente de 1:1.280. Los valores inferiores, generalmente, se observan en el suero de pacientes convalecientes con respuestas primarias.

Figura 4.4 Prueba de Inhibición de hemaglutinación



#### 4.3.5 Pruebas hematológicas

El número de plaquetas y el hematocrito se miden frecuentemente durante las etapas agudas de la infección por dengue. Estas mediciones se deben realizar con precaución utilizando reactivos, equipo y protocolos estandarizados.

En la fiebre del dengue se puede observar una caída por debajo de 100 000 por •L en el conteo de plaquetas, pero esta es una característica constante en la fiebre por dengue hemorrágico. Generalmente, se observa trombocitopenia en el período entre el día 3 y el día 8 después de la aparición de la enfermedad.

La hemoconcentración, calculada por un aumento del 20% o más en el hematocrito en comparación con los valores de la fase de convalecencia, sugiere hipovolemia debido a aumento de la permeabilidad vascular y extravasación de plasma.

#### 4.4 DESARROLLO FUTURO DE LAS PRUEBAS

Los inmunoensayos basados en microesferas se están volviendo cada vez más populares como una prueba serológica opcional para el diagnóstico de laboratorio de muchas enfermedades. Esta tecnología está basada en el enlace covalente del antígeno o anticuerpo para microesferas o abalorios. Los métodos de detección incluyen el uso de láser para provocar la fluorescencia de diversas longitudes de onda. Esta tecnología es atractiva ya que es más rápida que la MAC-ELISA y tiene el potencial de realizar pruebas serológicas múltiples diseñadas para identificar las respuestas de los anticuerpos a diferentes virus. Los inmunoensayos basados en microesferas también se pueden usar para detectar virus.

Los rápidos avances en la tecnología de biosensores mediante el uso de espectrometría de masa han conducido al desarrollo de poderosos sistemas que pueden proporcionar una rápida distinción de los componentes biológicos en mezclas complejas. Los espectros de masa que se producen pueden considerarse una huella específica o perfil molecular de la bacteria o virus analizado. El sistema de software incorporado al instrumento identifica y cuantifica el patógeno en una muestra determinada, comparando los espectros de masa resultantes con los de la base de datos de agentes infecciosos y permite, así, la rápida identificación de muchos miles de tipos de bacterias y virus. Además, estas herramientas pueden reconocer un organismo previamente no identificado en la muestra y describir cómo está relacionado con aquellos previamente encontrados. Esto pudiera ser útil no solo para determinar los serotipos del dengue, sino, también los genotipos del dengue durante un brote. Los kits para identificación de agentes infecciosos están disponibles en formato de 96 pozos y pueden estar diseñados para cumplir con requisitos específicos. Las muestras son procesadas para la extracción del ADN, amplificación PCR, espectrometría de masa y análisis digital.

La tecnología microarray hace posible analizar en paralelo una muestra, comprobando la existencia de muchos fragmentos diferentes de ácido nucleico que corresponden a diferentes virus. El material genético se tiene que amplificar antes de la hibridación con el microarray y la estrategia de amplificación puede estar dirigida a secuencias conservadas, así como también a secuencias aleatorias. Los oligonucleótidos cortos adjuntos en la corrida del microarray permiten una identificación de secuencia relativamente exacta, en tanto que los fragmentos más largos de ADN proporcionan una mayor tolerancia para apareamientos equivocados y, por lo tanto, una mejor capacidad para detectar cepas divergentes. Un escáner basado en láser se utiliza comúnmente como un lector para detectar los fragmentos amplificados etiquetados con tintes fluorescentes. La tecnología microarray podría ser útil para analizar, al mismo tiempo, el virus del dengue y otros arbovirus que circulan en la región y todos los patógenos responsables de síntomas similares al dengue.



Se han analizado otros métodos, pero todavía están en las primeras etapas de desarrollo y evaluación. Por ejemplo, las técnicas basadas en luminiscencia se están volviendo cada vez más populares, debido a su alta sensibilidad, amplio rango dinámico e instrumentación relativamente económica.

#### 4.5 CONTROL DE CALIDAD

Muchos laboratorios usan pruebas preparadas por ellos mismos. Su debilidad principal es la falta de estandarización de los protocolos, de modo que los resultados no se pueden comparar ni analizar en conjunto. Es importante que los centros nacionales o de referencia organicen programas de garantía de calidad para que el personal de laboratorio tenga la capacidad de realizar pruebas y producir materiales de referencia para el control de calidad de los kits de prueba y ensayos.

Para las pruebas de amplificación de ácidos nucleicos, es necesario tomar precauciones para evitar la contaminación de los materiales del paciente. Para garantizar un alto nivel de confianza, se necesita que se analicen los controles y las capacidades (24).

#### 4.6 ASUNTOS DE BIOSEGURIDAD

La recolección y procesamiento de sangre y otras muestras colocan al personal de atención en salud en riesgo de exposición a materiales potencialmente infecciosos. Para minimizar el riesgo de infección, se deben poner en práctica las técnicas seguras de laboratorio, es decir, uso de equipo de protección personal, recipientes apropiados para la recolección y transporte de muestras, etc., según se describe en el Manual de la OMS sobre bioseguridad de laboratorio (25).

#### 4.7 ORGANIZACIÓN DE LOS SERVICIOS DE LABORATORIO

En un país con enfermedades endémicas, es importante organizar los servicios de laboratorio en el contexto de las necesidades del paciente, y estrategias para el control de enfermedades. Se deben asignar los recursos apropiados y proporcionar la capacitación. En la tabla 4.4 se propone un modelo. En la tabla 4.5 se pueden encontrar ejemplos de buenas y malas prácticas.

Tabla 4.4 Modelo propuesto para la organización de los servicios de laboratorio

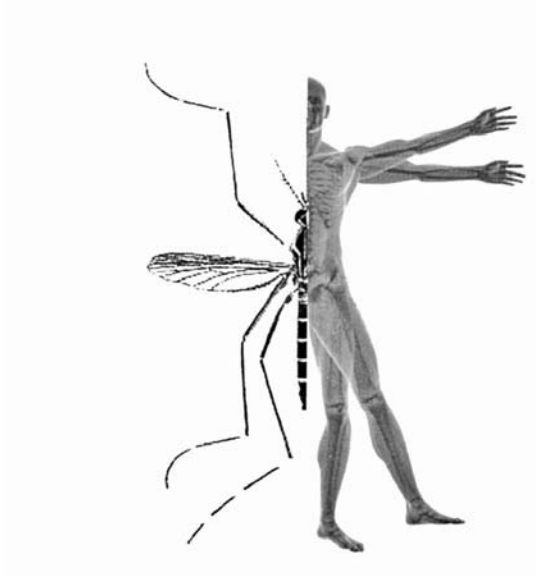
Pruebas para el diagnóstico de dengue	Centros de atención primaria	Centros distritales	Centro de referencia
- Cultivo de virus			+
- Detección de ácido nucleico			+
- Detección de antígenos: <ul style="list-style-type: none"> <li>• EISA</li> <li>• Pruebas rápidas</li> </ul>	+	+	+
- Serología <ul style="list-style-type: none"> <li>• EISA</li> <li>• Pruebas rápidas</li> </ul>	+	+	+
<b>Funciones</b>			
- Capacitación y supervisión		+	+
- Garantía de calidad	+	+	+
- Actividades de vigilancia		+	+
- Investigaciones de los brotes			+
- Referencia de muestras problemáticas	+	+	+
- Investigación de muestras problemáticas			+

Tabla 4.5 Diagnóstico de dengue por laboratorio: ejemplos de buenas y malas prácticas

	Buenas prácticas	Malas prácticas
1. Cuándo usar una prueba	Considerar el propósito de las pruebas antes de hacer una selección (por ejemplo, para investigaciones de brotes comparado con diagnóstico clínico)	Usar pruebas inapropiadas lleva a mala interpretación de los resultados
2. Cómo usar una prueba	Seguir estrictamente las recomendaciones del fabricante o los procedimientos operativos estandarizados actualizados con buenas prácticas de laboratorio	No seguir las recomendaciones del fabricante No seguir los procedimientos escritos del laboratorio para cada prueba o modificar los procedimientos sin validación previa
3. Asuntos de laboratorio	Sistema de manejo de calidad establecido en el laboratorio	Los resultados no son confiables ni exactos porque no se usa ningún control de calidad en el ensayo o el personal no está capacitado o el equipo no está calibrado  Los registros no se mantienen adecuadamente  Uso de kits de pruebas no validados  Mezclar reactivos de diferentes kits de pruebas o lotes de pruebas  Resultados falsos positivos debido a contaminación
	Las muestras de suero pareado se deben analizar en el mismo ensayo para determinar si ha cuadruplicado el aumento del título	Interpretación excesiva y mala interpretación de los resultados de las pruebas Las muestras de la fase aguda no se vuelven a analizar en conjunto con las muestras de la fase de convalecencia

## 4.8 REFERENCIAS

1. Vorndam V, Kuno G. Laboratory diagnosis of dengue virus infections. In: Gubler DJ, Kuno G, eds. *Dengue and dengue hemorrhagic fever*. New York, CAB International, 1997, 313–333.
2. Innis B et al. An enzyme-linked immunosorbent assay to characterize dengue infections where dengue and Japanese encephalitis co-circulate. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 1989, 40:418–427.
3. PAHO. *Dengue and dengue hemorrhagic fever in the Americas: guidelines for prevention and control*. Washington, DC, Pan American Health Organization, 1994 (Scientific Publication No. 548).
4. WHO. *Dengue haemorrhagic fever: diagnosis, treatment, prevention and control*, 2nd ed. Geneva, World Health Organization, 1997.
5. Chanama S et al. Analysis of specific IgM responses in secondary dengue virus infections: levels and positive rates in comparison with primary infections. *Journal of Clinical Virology*, 2004, 31:185–189.
6. Kuno G, Gomez I, Gubler DJ. An ELISA procedure for the diagnosis of dengue infections. *Journal of Virological Methods*, 1991, 33:101–113.
7. Shu PY et al. Comparison of a capture immunoglobulin M (IgM) and IgG ELISA and non-structural protein NS1 serotype-specific IgG ELISA for differentiation of primary and secondary dengue virus infections. *Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology*, 2003, 10:622–630.
8. Falconar AK, de Plata E, Romero-Vivas CM. Altered enzyme-linked immunosorbent assay immunoglobulin M (IgM)/IgG optical density ratios can correctly classify all primary or secondary dengue virus infections 1 day after the onset of symptoms, when all of the viruses can be isolated. *Clinical and Vaccine Immunology*, 2006, 13:1044–1051.
9. Pelegrino JL. Summary of dengue diagnostic methods. World Health Organization, Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases, 2006 (unpublished report).
10. Hunsperger EA et al. Evaluation of commercially available anti-dengue virus immunoglobulin M tests. *Emerging Infectious Diseases* (serial online), 2009, March (date cited). Accessible at <http://www.cdc.gov/EID/content/15/3/436.htm>
11. Morens DM et al. Simplified plaque reduction neutralization assay for dengue viruses by semimicro methods in BHK-21 cells: comparison of the BHK suspension test with standard plaque reduction neutralization. *Journal of Clinical Microbiology*, 1985, 22(2):250–254.



# CAPÍTULO 5

## VIGILANCIA, PREPARACIÓN Y RESPUESTA ANTE EMERGENCIAS



## CAPÍTULO 5. VIGILANCIA, PREPARACIÓN Y RESPUESTA ANTE EMERGENCIAS

### 5. 1 PANORAMA GENERAL

La prevención y respuesta al dengue y otros arbovirus incluyen el desarrollo y la implementación de planes de preparación. Estos planes deben incluir sistemas de alerta temprana, vigilancia epidemiológica, entomológica y ambiental, apoyo de laboratorio, manejo clínico de casos, control de vectores, controles ambientales, comunicación de riesgo y movilización social. Las soluciones sostenibles para el control del dengue requieren voluntad política y liderazgo con el fin de responder efectivamente a las necesidades de planificación para la preparación y respuesta a la epidemia, incluyendo el conocimiento de las respuestas de la comunidad ante el dengue, e investigación aplicada para crear, analizar y evaluar nuevos métodos y tecnologías. Las asociaciones nacionales que involucran a entidades gubernamentales, instituciones de investigación y el sector privado, así como también las colaboraciones internacionales, son necesarias para el desarrollo de planes y programas integrales dirigidos a la preparación y respuesta ante la epidemia del dengue.

Este capítulo brinda un panorama general de las áreas esenciales en la planificación para la preparación, detección epidémica y respuesta ante emergencias para la contención y control del dengue en países endémicos. Ofrece una guía a los países que están en riesgo de la introducción del dengue por el desplazamiento de personas o vectores infectados. Se sugieren estrategias para la preparación, alerta y respuesta a nivel local, nacional e internacional. La tabla 5.2 proporciona ejemplos de buenas y malas prácticas para la vigilancia del dengue.

### 5.2 VIGILANCIA DEL DENGUE

A continuación se presentan los tres principales componentes de la vigilancia del dengue: vigilancia epidemiológica de la enfermedad, del vector y de los riesgos ambientales y sociales.

#### 5.2.1 Vigilancia epidemiológica de la enfermedad

La vigilancia epidemiológica es recolección continua y sistemática, registro, análisis, interpretación y disseminación de datos que reflejan el estado de la salud actual de una comunidad o población de manera que se puedan tomar acciones para prevenir o controlar una enfermedad. La vigilancia epidemiológica es un componente fundamental en cualquier programa de prevención y control del dengue, ya que proporciona la información necesaria para la evaluación del riesgo, la respuesta ante epidemias y la evaluación del programa. La vigilancia puede utilizar procesos pasivos y activos para la recolección de datos. Según las circunstancias investigadas, la vigilancia utiliza una amplia variedad de fuentes de datos para mejorar y expandir el panorama epidemiológico del riesgo de transmisión.

### 5.2.1.1 Propósito y objetivos del sistema de vigilancia del dengue

Los propósitos del sistema de vigilancia deben describirse explícita y claramente, y deben incluir los usos propuestos del sistema. Se deben establecer objetivos e indicadores específicos de desempeño (resultados esperados) para cada nivel administrativo del sistema de salud y para otras agencias involucradas en la respuesta al dengue en sus países, así como también para la vigilancia internacional y mundial. Los objetivos del sistema de vigilancia determinan el tipo de vigilancia realizada, la duración de las actividades de vigilancia, las señales y umbrales para la investigación y respuesta, los métodos de vigilancia específicos utilizados y el equilibrio entre los atributos deseados del sistema de vigilancia.

Los objetivos globales de la vigilancia de la salud pública (1) que más se aplican al dengue son los siguientes:

- detectar rápidamente la epidemia para ejecutar la intervención temprana;
- medir la carga de la enfermedad y suministrar datos para la evaluación del impacto social y económico del dengue en la comunidad afectada;
- detectar las tendencias en la distribución y propagación del dengue en el transcurso del tiempo y geográficamente;
- evaluar la efectividad de los programas de prevención y control del dengue;
- facilitar la planificación y asignación de recursos con base en las lecciones aprendidas en la evaluación del programa.

Cuando se establece un sistema de vigilancia epidemiológica, se debe considerar el balance del riesgo de que ocurra una epidemia, el valor de la intervención temprana para la reducción del impacto médico, social y económico de la enfermedad, y los recursos finitos disponibles para la investigación y control. La utilidad del sistema de vigilancia depende de sus atributos: la importancia relativa proporcionada a la prontitud en la detección de señales y a la sensibilidad del sistema, el valor predictivo positivo (VPP) y el valor predictivo negativo (VPN) para detectar la epidemia. Se debe resaltar que el sistema tiene que garantizar que la vigilancia esté vinculada a la respuesta y a la capacidad de controlar o limitar una epidemia mediante los siguientes parámetros:

- Prontitud: la velocidad con la que las alertas o los casos son detectados y reportados.
- Sensibilidad: la proporción de casos o alertas que se presentan en el área geográfica o población detectados por el sistema. La sensibilidad se mide contra un “buen estándar”, a menudo la confirmación por laboratorio, para determinar la proporción de las señales de dengue detectadas mediante el sistema de vigilancia contra las alertas o casos reales o confirmados.
- El VPP es la probabilidad de que una señal de dengue sea un caso o una epidemia confirmada y depende de la prevalencia previa de la enfermedad en la población.
- El VPN es la probabilidad de que el sistema de vigilancia no arroje una señal de dengue cuando no está ocurriendo una epidemia.

La calidad de los datos se mide por su integridad (exactitud de información, datos faltantes, etc.) y su representatividad. La representatividad refleja si el sistema de vigilancia describe puntualmente y con precisión la distribución de los casos



(estacionalidad), el lugar (distribución geográfica) y la población en riesgo de dengue. Los datos no pueden ser representativos cuando la verificación del caso está incompleta, por ejemplo, en un sistema de vigilancia centinela o una muestra basada en estadísticas.

Usualmente, el objetivo principal de la vigilancia de la enfermedad del dengue es detectar y predecir una actividad epidémica. Las actividades de vigilancia deben incluir idealmente la vigilancia de los casos humanos de la enfermedad, vigilancia basada en laboratorio, vigilancia de vectores y el seguimiento o detección de los factores de riesgo ambiental para la epidemia del dengue. La vigilancia efectiva del dengue también requiere el nivel apropiado de inversión de los recursos financieros y humanos, y la capacitación y herramientas para garantizar que la transmisión del dengue se detecte en forma temprana y que la respuesta sea apropiada. Según la evaluación de riesgo, la actividad del dengue podría requerir la consulta o notificación a la OMS, de acuerdo con el Reglamento Sanitario Internacional (2005)(2). Por ejemplo, la actividad del dengue puede justificar la comunicación con la OMS en casos tales como la primera confirmación del dengue localmente adquirido en un área previamente no afectada, un nuevo serotipo, la importación de vectores del dengue, presentaciones clínicas atípicas y tasas de letalidad excesivamente altas.

Se deben enfatizar los diferentes atributos del sistema de vigilancia de acuerdo con los principales propósitos del sistema, ya sean la detección epidémica, la vigilancia de las tendencias o ambas cosas. Cuando exista un riesgo alto de epidemia o de introducción del dengue, el sistema de vigilancia debe apuntar a la prontitud, alta sensibilidad y un bajo umbral para la investigación, teniendo presente que la mayoría de las señales detectadas resultan en falsos positivos y que las investigaciones de seguimiento probablemente necesiten gran cantidad de recursos.

El seguimiento de la incidencia y la prevalencia del dengue en el tiempo establecen una línea base de la tasa previa de la enfermedad, de manera tal que un aumento inesperado en el número de casos o el porcentaje de casos graves debe producir una alerta y generar medidas de prevención e intervención y mayor investigación. La alerta temprana de una epidemia permite que los servicios sanitarios puedan asignar recursos humanos y materiales de manera más efectiva, alertar a los médicos tratantes sobre la necesidad de diagnosticar y tratar correctamente los casos de dengue, y a mejorar la participación de la comunidad en las actividades de prevención y control, lo cual reduce la transmisión y mejora los resultados clínicos.

#### 5.2.1.2 Sistemas de alerta temprana

Los sistemas de alerta temprana para el dengue pueden incluir la vigilancia de eventos, el reporte de casos de enfermedad en humanos o datos agregados, y la vigilancia de los factores de riesgo de enfermedad en humanos.

##### Vigilancia epidemiológica de eventos

La vigilancia de eventos está diseñada para detectar rápidamente eventos inusuales o inesperados (señales) de enfermedad, tales como conglomerados de enfermedad (por ejemplo, fiebre sin explicación o síndrome de fiebre hemorrágica aguda) y muertes inexplicadas, y puede incluir eventos relacionados con la posible exposición

para humanos, por ejemplo, condiciones climáticas favorables a la oviposición y desarrollo subsiguiente de mosquitos (3, 4). La vigilancia de eventos usa los informes generados por los medios de comunicación y otras fuentes abiertas de información, o por informantes clave en la comunidad afectada, así como los informes suministrados a través de sistemas de vigilancia establecidos. A diferencia de los sistemas de vigilancia clásicos, la vigilancia de eventos usa la notificación no estructurada y específica en lugar de la recolección rutinaria de datos y los umbrales automatizados para la acción (5). Para que la vigilancia de eventos sea efectiva, requiere que se diseñe una unidad o equipo de salud pública para clasificar la información suministrada, confirmar cada evento reportado y desencadenar una respuesta inmediata, según corresponda.

#### Vigilancia de casos y de factores de riesgo de dengue

La utilidad de la vigilancia tradicional del dengue para desencadenar una respuesta rápida se ve fortalecida por la disponibilidad y recolección en tiempo real, el análisis y la interpretación de datos clínicos, de laboratorio y epidemiológicos relacionados, usando definiciones establecidas de casos de infección y enfermedad. Las definiciones de los casos de vigilancia para el dengue y dengue grave están siendo actualmente revisadas.

El umbral para la alerta y respuesta varía según el nivel operativo afectado (local, nacional, internacional) y si el área afectada es endémica para el dengue o está en riesgo de su introducción. Por ejemplo, a nivel local, un sólo caso de dengue puede desencadenar la acción. A nivel estatal o provincial, el aumento de los casos notificados por encima de una línea de base establecida para la misma semana o mes en los años anteriores, o el aumento en la densidad del vector, pueden indicar una actividad epidémica inminente. A nivel nacional, la detección de cambios en el serotipo del virus, la distribución de subtipos o genotipos, la seriedad clínica o tasa de seropositividad, o la introducción de un vector del dengue en un nuevo nicho ecológico, son señales que deben ser investigadas sin demora.

Antes de que se presente una emergencia, se debe identificar y establecer los factores desencadenantes (indicadores) bien definidos, con el fin de intensificar la vigilancia y el seguimiento, y para iniciar la respuesta ante la emergencia. Se han documentado los siguientes indicadores para la detección de una epidemia, que usan la desviación de los casos de dengue reportados o los resultados de laboratorio del “promedio”, aunque estos indicadores sólo se han analizado principalmente en una sola situación específica (6).

- El “exceso de casos de dengue” ha sido usado exitosamente en Puerto Rico para predecir todas las epidemias desde 1982, incluyendo aquellas que involucraron a DEN-4 en 1982, DEN-4 en 1986-87, DEN-2 en 1994, DEN-4 en 1998 y DEN-3 en 2001.
- El “aumento de la tasa de aislamiento del virus con respecto a la tasa rutinaria de pruebas virológicas” medida como aumento en el porcentaje de muestras de sangre positivas para los virus del dengue en la estación baja de dengue ha demostrado ser útil en Puerto Rico (7-9).
- La aparición de un nuevo serotipo del dengue se puede usar como una señal de alerta temprana, pero no predice la presentación inmediata de una epidemia (10).

- La "alerta de fiebre", es decir, un aumento inesperado e inusual en el número de casos de fiebre, puede ser una señal útil de mayor actividad del dengue en lugares donde la frecuencia y el diagnóstico diferencial de enfermedades febriles agudas sea limitado. Por lo tanto, una alerta de fiebre se considera útil cuando se usa para vigilar síndromes febriles tales como el dengue, malaria, leptospirosis y fiebre del Nilo Occidental (11, 12).
- En sitios específicos, los indicadores adicionales tales como el "exceso de casos de fiebre no relacionados con la malaria" en áreas endémicas de malaria, pueden proporcionar información complementaria y se deben evaluar más detenidamente. Esto ya se ha analizado en la Guyana Francesa (13).

La notificación rutinaria de casos de dengue o síndromes similares al dengue puede usar los sistemas de vigilancia pasiva, activa o mejorada. "Vigilancia pasiva" es la notificación rutinaria de enfermedades, mediante la cual los proveedores de atención médica inician usualmente la notificación (14). Un reto especial para los sistemas de vigilancia pasiva es motivar continuamente a los prestadores de la atención médica para que reporten los casos de conformidad con las definiciones estandarizadas de casos. Infortunadamente, en muchos países endémicos para dengue, la vigilancia sólo es pasiva y depende de los informes de los médicos locales, quienes pueden no considerar el dengue en su diagnóstico diferencial o no informar los casos rápida y rutinariamente. Como resultado, con frecuencia una epidemia alcanza o pasa su pico antes de que sea reconocida y se pierden las oportunidades para su control. Una de las formas de aumentar el cumplimiento con la notificación de casos, es designar al dengue como una enfermedad de notificación obligatoria contemplada en la legislación de salud pública.

En la "vigilancia activa", la autoridad sanitaria inicia la notificación de la enfermedad preguntando sistemáticamente a los proveedores de atención médica acerca de la enfermedad de interés. Esto involucra el alcance de las autoridades de salud pública para estimular la notificación; algunos ejemplos incluyen las llamadas telefónicas o visitas oportunas a los laboratorios y hospitales que recopilan los datos.

"Vigilancia centinela", o el estudio de las tasas de enfermedad en una cohorte, área geográfica o subgrupo de población específicas, es una forma de vigilancia activa útil para contestar preguntas epidemiológicas específicas. La vigilancia centinela puede ser muy efectiva para determinar las tendencias locales de la enfermedad pero, debido a que los sitios centinela pueden no ser representativos de la población general o de la incidencia general del dengue, puede ser de valor limitado para determinar los patrones y tendencias nacionales de la enfermedad. La vigilancia centinela también se puede usar para detectar un "primer caso" (como lo sugiere la palabra "centinela"), por ejemplo, realizar pruebas de dengue en una sala de neurología para detectar casos de enfermedades neurológicas relacionadas con el dengue, o pruebas post mórtem en muertes relacionadas con el dengue. Por lo tanto, un sistema para vigilar la forma grave de la enfermedad, es un importante componente de un sistema de alerta temprana para detectar actividad epidémica. Se deben desarrollar protocolos clínicos detallados para garantizar que se obtengan muestras y datos clínicos, hematológicos y patológicos adecuados. Según la capacidad del laboratorio, el tipo de muestras recolectadas y las circunstancias

de la recolección, almacenamiento y transporte, las muestras también pueden ser procesadas para el aislamiento del virus o del ARN viral mediante PCR.

La "vigilancia mejorada" es una forma de vigilancia activa, usualmente en respuesta a una alerta epidémica. El sistema de vigilancia pasiva está "mejorado" para que se vuelva activo durante el período de alerta o se extienda a los municipios y jurisdicciones que están más allá del área afectada y que normalmente no serían incluidos en la vigilancia rutinaria. En la tabla 5.1 se presentan ejemplos de los sistemas de vigilancia del dengue, y de los tipos de muestras y las pruebas de laboratorio requeridos.

### 5.2.1.3 Apoyo de Laboratorio para la vigilancia

La prevención y el control efectivo del dengue epidémico requieren un programa activo de vigilancia basado en el laboratorio que pueda dar la alerta temprana en relación con la inminente transmisión de una epidemia. Los métodos de laboratorio deben incluir tanto el diagnóstico serológico como el virológico. Un laboratorio nacional de referencia del dengue, un laboratorio internacional de referencia o ambos, deben proporcionar el control de calidad para los diagnósticos de laboratorio. Como mínimo, los laboratorios de diagnóstico deben estar en capacidad de realizar una ELISA de captura para la detección de anticuerpos IgM (MAC-ELISA) como prueba de selección para infecciones actuales o recientes de dengue. Las pruebas confirmatorias son necesarias para excluir la reacción cruzada con otros flavivirus y porque los anticuerpos IgM no son detectables en los primeros días después de la aparición de la enfermedad (especialmente en las infecciones primarias del dengue) y pueden persistir durante varias semanas después de la infección (capítulo 4).

Los sistemas de vigilancia centinela de laboratorio proporcionan datos virológicos y serológicos de gran calidad y se usan para detectar enfermedades raras (por ejemplo, dengue introducido), pero los datos que no están vinculados a la información clínica y epidemiológica se deben interpretar con cautela. Los datos que se podrán proporcionar incluyen: identificación del laboratorio participante, aparición de la enfermedad, fecha de recolección de la muestra, identificación del paciente, organismo, sexo, fecha de nacimiento o edad del paciente, lugar de residencia, diagnóstico clínico y el método de diagnóstico. Existen ciertos sesgos inherentes a los datos de laboratorios no vinculados, por ejemplo, el número de laboratorios participantes puede variar con el tiempo y algunas jurisdicciones pueden tener un mayor número de laboratorios participantes que otros. Además, los cambios en las prácticas diagnósticas –especialmente la introducción de nuevas metodologías de pruebas– pueden afectar los informes de laboratorio. Cuando se interpretan los datos, también se debe tener en cuenta la capacidad de las pruebas de laboratorio para distinguir entre una infección aguda y una infección previa sin una historia clínica. A pesar de que estos datos no pueden determinar con precisión los cambios en la incidencia, se pueden observar tendencias generales, por ejemplo, con respecto a la estacionalidad y a la distribución edad-sexo de los casos de dengue.

Tabla 5.1 Componentes de la vigilancia del dengue<sup>a,b</sup>

Tipo de vigilancia	Muestras <sup>b</sup>	Enfoque
Vigilancia basada en eventos	Sangre de todos los casos o los representativos de enfermedades similares al dengue, tomada 3 a 15 días después de la aparición de la enfermedad	Una vez que se validan los detalles del evento notificado, un equipo de respuesta rápida investiga el evento como un brote. Los casos detectados mediante el hallazgo de casos activos para enfermedades febriles agudas o la confirmación de laboratorio durante las investigaciones del brote, también pueden constituir un evento.
Sistema de alerta de fiebre	Muestras de sangre de casos representativos de enfermedad febril aguda	Se investiga inmediatamente el aumento en las enfermedades febriles de la comunidad; las muestras se analizan según se indica.
Notificación de rutina (vigilancia pasiva)	Sangre de casos clínicos de enfermedades similares al dengue	Depende mucho de que los médicos tratantes consideren el dengue en el diagnóstico diferencial y de la disponibilidad de apoyo para el diagnóstico. Idealmente, hay vínculos entre el laboratorio y los datos epidemiológicos. La notificación se basa en definiciones de casos y clasificación de casos (por ejemplo, casos confirmados por laboratorio, probables o sospechosos).
Red centinela de clínicas y médicos	Sangre de todos los casos o los representativos de enfermedades similares al dengue, tomada 3 a 15 días después de la aparición de la enfermedad	Muestras representativas o muestreo intencional tomado todo el año o en momentos específicos del año, se procesan semanalmente para detectar anticuerpos IgM y para aislamiento del virus o PCR, si están disponibles.
Sistema de vigilancia centinela de hospital	Muestras de sangre y de tejidos tomadas durante la hospitalización o post mórtem.	De acuerdo con el resultado de interés, todas las enfermedades graves y todos los síndromes virales con resultados letales se investigan inmediatamente y se analizan según se indica.
Vigilancia centinela basada en laboratorio	Sangre y otras muestras clínicas	Generalmente, no hay datos de denominador. De allí que los cambios en la incidencia no pueden determinarse. Se pueden observar tendencias generales si los mismos laboratorios informan regularmente (por ejemplo, con respecto a la estacionalidad y la distribución de edad y sexo de los pacientes).
Sistemas nacionales de vigilancia de enfermedades notificables	Sangre de casos de enfermedades similares al dengue o muestras clínicas de casos que resultaron positivos para el dengue	La notificación es obligatoria, por ejemplo, de casos confirmados por laboratorio de acuerdo con datos de tiempo, lugar, persona, y factor de riesgo. También, puede incluir casos de dengue probables o sospechosos, dependiendo de la sensibilidad del sistema de vigilancia.

<sup>a</sup> Fuente: adaptada de Gubler (15)

<sup>b</sup> Se debe hacer énfasis en el período interepidémico usando una definición simplificada de casos. Después de que empieza una epidemia y después de conocerse los serotipos del virus, la definición de caso debe ser más específica y la vigilancia debe estar enfocada en la enfermedad grave.

## 5.2.2 Vigilancia entomológica

### 5.2.2.1 Panorama general

La vigilancia entomológica se usa con propósitos operativos (y de investigación), para determinar los cambios en la distribución geográfica de los vectores, la vigilancia y evaluación de los programas de control, obtener medidas relativas de la población de vectores en el tiempo, y facilitar las decisiones apropiadas y oportunas en relación con las intervenciones. Se dispone de una serie de métodos para hacerle seguimiento a los vectores del dengue (especialmente, *Ae. aegypti*). Sin embargo, la selección y el uso del método requieren un claro entendimiento de los objetivos de la vigilancia, la disponibilidad de habilidades y recursos, y, en algunos casos, el nivel de infestación.

La vigilancia puede servir para identificar áreas de alta densidad de infestación o periodos de aumento en la población de mosquitos. En las áreas donde el vector ha dejado de estar presente, la vigilancia entomológica es fundamental para detectar rápidamente nuevas introducciones antes de que se extiendan y sean difíciles de eliminar. La vigilancia de la susceptibilidad de la población del vector al insecticida, también debe formar parte integral de cualquier programa que use insecticidas.

Esta sección describe una variedad de métodos de muestreo, pero de ningún modo suministra una lista exhaustiva de todos los métodos disponibles.

### 5.2.2.2 Muestreo de larvas y pupas

Por razones prácticas y de reproducibilidad, las metodologías más comunes de vigilancia emplean procedimientos para el muestreo de larvas (inmaduros activos, incluyendo pupas) en lugar de capturas de huevos o mosquitos adultos. La unidad básica de muestreo es la casa o local, donde se realizan búsquedas sistemáticas para detectar recipientes que contienen agua.

Los recipientes se inspeccionan para detectar la presencia de larvas de mosquito, pupas y restos de larvas y pupas. Dependiendo de los objetivos de la inspección, la búsqueda se puede dar por terminada tan pronto como se encuentren larvas de aedes, o puede continuar hasta que se hayan examinado todos los recipientes. Generalmente, se necesita el análisis del laboratorio para confirmar la especie. Los siguientes tres índices se usan regularmente para registrar los niveles de infestación de *Ae. aegypti*:

- Índice de casa (local) (IC), es decir, porcentaje de casas infestadas con larvas, pupas o ambas.

$$CI = \frac{\text{Casas infestadas} \times 100}{\text{casas inspeccionadas}}$$

- Índice de recipiente (IR), es decir, porcentaje de recipientes que contienen agua y están infestados con larvas o pupas.

$$IR = \frac{\text{Recipientes positivos} \times 100}{\text{recipientes inspeccionados}}$$

- Índice de Breteau (IB) – es decir, número de recipientes positivos por cada 100 casas inspeccionadas.

$$IB = \frac{\text{Número de recipientes positivos} \times 100}{\text{casas inspeccionadas}}$$

El índice de casa se ha utilizado más ampliamente para medir los niveles de población, pero no tiene en cuenta el número de recipientes positivos ni la productividad de esos recipientes. Igualmente, el índice de recipiente sólo ofrece información sobre la proporción de recipientes que mantienen agua y que son positivos. El índice de Breteau establece una relación entre recipientes positivos y casas, y se considera el índice más informativo, pero nuevamente, no se puede medir la productividad del recipiente. No obstante, mientras se recopila la información básica para calcular el índice de Breteau, es posible (y muy deseable) obtener un perfil de las características del hábitat larvario mediante el registro simultáneo de la abundancia relativa de los diferentes tipos de recipientes, ya sean sitios potenciales o reales de producción de mosquitos (por ejemplo, el número de tanques positivos por cada 100 casas, el número de llantas positivas por cada 100 casas). Estos datos son especialmente importantes para enfocar los esfuerzos del control de larvas en el manejo o eliminación de los hábitats más comunes y para la orientación de mensajes educativos dirigidos a las iniciativas de base comunitaria (véase también la sección a continuación sobre inspecciones de pupas/demográficas). Un problema es que los recipientes más comunes (por ejemplo, botellas de bebidas) con frecuencia no son los más productivos (16).

Se debe observar que los índices larvarios son una pobre indicación de la producción de mosquitos adultos. Por ejemplo, es probable que la tasa de aparición de mosquitos adultos en los tanques de agua de lluvia difiera notablemente de la tasa de latas desechadas o plantas domésticas, pero la inspección de las larvas sólo las registra como positivas o negativas. La implicación es que, para los sitios con iguales índices larvarios pero diferentes perfiles de recipiente, la abundancia de adultos y, por lo tanto, las capacidades de transmisión, pueden ser bastante diferentes.

### 5.2.2.3 Inspecciones de pupas/demográficas

Si se sabe que una comunidad tiene las clases de recipientes con las mayores tasas de aparición de mosquitos, su objetivo selectivo para la reducción de fuentes (por ejemplo, eliminación) u otras intervenciones de control de vectores, pueden ser la base para un uso óptimo de recursos limitados (17). La inspección de pupas/demográfica es uno de los métodos para identificar estos tipos de recipientes, que son más importantes en términos epidemiológicos y, por lo tanto, pueden considerarse una herramienta de investigación operativa (capítulo 3). A diferencia de los índices tradicionales de *Stegomyia* (*Aedes*) antes descritos, la inspección de pupas/demográfica mide el número total de pupas en diferentes clases de recipientes en una comunidad determinada. Dichas inspecciones requieren mucho más trabajo y esfuerzo que las inspecciones de larvas antes mencionadas y no se conciben para la vigilancia rutinaria de poblaciones de *Ae. aegypti*.

La recopilación de datos demográficos permite la calificación de la relación entre la cantidad de pupas (una representación para los mosquitos adultos) y las personas

en la comunidad. Existe creciente evidencia de que, en conjunto con otros parámetros epidemiológicos tales como las tasas de seroconversión específicas al serotipo del dengue y la temperatura, es posible determinar cuánto control de vectores se necesita en un lugar específico para inhibir la transmisión del virus. Esto sigue siendo una importante área de investigación con potencial para su aplicación en la salud pública. Se han empleado métodos similares para medir las poblaciones totales de larvas.

#### 5.2.2.4 Captura pasiva de larvas y pupas

Se han usado trampas de embudo para tomar muestras de las especies de *Aedes* y de otros organismos que se reproducen en recipientes, en sitios de escaso o difícil acceso, tales como pozos (18). Las trampas de embudo consisten en un embudo adherido a una botella que se invierte a la entrada y salida de la superficie de agua en donde flota. El dispositivo recoge organismos, tales como peces, copépodos, mosquitos, ostracodas y renacuajos a medida que regresan a la superficie. La calibración del dispositivo, usando números conocidos de larvas de *Ae. aegypti*, permite que se calcule el tamaño de la población larvaria (19). En algunos sitios, el dispositivo ha enfocado la atención en la importancia de los hábitats subterráneos y refugios durante el invierno o en estaciones secas (20). La trampa de embudo captura una menor población de pupas debido a que éstas son menos activas que las larvas.

La cuantificación de la trampa de embudo permite que se comparen los resultados con los recuentos de larvas en otros recipientes y permite que se hagan estimados de la relativa importancia de los diferentes tipos de recipientes. Sin embargo, no hay forma de relacionar las capturas de la trampa de embudo con el riesgo de transmisión, ya que no hay una relación directa entre las densidades larvarias y la supervivencia larvaria dependiente de la densidad.

#### 5.2.2.5 Muestreo de la población de mosquitos adultos

El muestreo de vectores adultos puede proporcionar datos valiosos para los estudios de las tendencias de población estacional o la evaluación de las medidas para el uso de adulticidas. Sin embargo, los resultados son menos reproducibles que aquellos que se obtienen en el muestreo de las etapas inmaduras. Los métodos para la captura de mosquitos adultos también tienden a requerir mucho trabajo y depende en gran medida de la capacidad y aptitud del recolector.

#### 5.2.2.6 Capturas en el lugar donde se posan

Aunque las capturas de mosquitos posados en los humanos son una forma sensible de detectar infestaciones de bajo nivel y de estudiar las horas de las picaduras y los lugares de atracción del huésped, el método es muy costoso y requiere mucho trabajo y esfuerzo. Más aun, el método implica problemas de seguridad y éticos en áreas endémicas de la enfermedad. Tanto *Ae. aegypti* machos como hembras tienen atracción por los humanos. Debido a que los mosquitos adultos, especialmente los machos, tienen bajas tasas de dispersión, su presencia puede ser un indicador confiable de la proximidad a hábitats larvarios ocultos. Las tasas de captura, generalmente mediante redes manuales o aspiradoras a medida que los mosquitos se acercan o se posan sobre el recolector, usualmente se expresan en términos de tasas de mosquitos posados por hombre-hora.



### 5.2.2.7 Capturas en reposo

Durante los períodos de inactividad, generalmente, los *Ae. aegypti* adultos reposan en interiores, especialmente en recámaras, y especialmente en lugares oscuros, como armarios de ropa y otros sitios ocultos. Las capturas en reposo incluyen la búsqueda sistemática con la ayuda de una linterna y la captura de mosquitos adultos usando aspiradoras de boca o activadas por batería y redes portátiles. Las aspiradoras de mochila que se activan mediante baterías recargables de 12 voltios han demostrado ser una medida alterna eficiente y efectiva para capturar mosquitos adultos en reposo en residencias humanas y cerca de ellas. Siguiendo una rutina estándar de captura, las densidades se registran como los números de mosquitos adultos por casa (hembras, machos o ambos) o el número de adultos por hora de esfuerzo. Cuando los niveles de infestación son bajos, algunas veces se usa el porcentaje de casas positivas para mosquitos adultos.

### 5.2.2.8 Capturas con trampas adhesivas

Se han usado diferentes dispositivos de trampas adhesivas para el muestreo de *Ae. aegypti* adultos. Se pueden diseñar para ser visualmente atractivas, cebo de olor, o ambos, o simplemente se colocan en puntos de acceso restringido a través de los cuales pasan los mosquitos adultos, por ejemplo, en los puntos de salida y entrada de hábitats subterráneos tales como ojos de cerraduras en tapas de alcantarilla en carreteras. Se ha podido determinar la edad y la infección viral en mosquitos adultos capturados con trampas adhesivas, aunque principalmente en un contexto de investigación.

### 5.2.2.9 Muestreo de la población de oviposición

#### Trampas de oviposición

Estos dispositivos, también conocidos como “ovitrapas”, constituyen un método sensible y económico para detectar la presencia de *Ae. aegypti* y *Ae. albopictus* cuando las infestaciones son bajas y las muestras larvarias generalmente son improductivas, por ejemplo, cuando el índice de Breteau es menor de 5. Estas ovitrapas han demostrado ser especialmente útiles en la detección temprana de nuevas infestaciones en áreas donde se ha eliminado el mosquito. Por esta razón, las trampas de oviposición resultan útiles para la vigilancia en puertos internacionales de entrada que, de acuerdo con los códigos sanitarios internacionales, deben mantenerse libres de focos del vector.

La ovitrapa estándar es una jarra de vidrio con capacidad de 0,5 litros y de boca ancha, pintada de color negro en la parte exterior y equipada con una chapa de madera o paleta de madera que está sujeta verticalmente a la parte interior con su lado áspero mirando hacia adentro. La jarra se llena parcialmente con agua limpia y se coloca apropiadamente en un sitio protegido contra la lluvia, usualmente afuera y cerca de la residencia.

Las ovitrapas usualmente reciben mantenimiento semanal y las paletas se examinan para detectar la presencia de huevos de *Ae. aegypti*. El porcentaje de ovitrapas positivas proporciona el índice más simple de los niveles de infestación. En estudios más detallados, se cuentan todos los huevos en cada paleta y se calcula el número promedio de huevos por ovitrapa. También pueden usarse ovitrapas cuyo sustrato para la oviposición sea papel de germinación de planta.

Para tener una interpretación exacta, los registros de campo deben indicar el sitio de cada ovitrampa y su condición al momento de recibir mantenimiento. Si la trampa se llena excesivamente de agua, se seca, se pierde o vuelca, los datos deben desecharse. Las ovitrapas son económicas y se pueden instalar y reparar en forma relativamente rápida en grandes áreas. También las pueden usar personas sin entrenamiento especializado.

Una "ovitrampa CDC mejorada" es mucho más atractiva para las hembras que desovan y producen muchos más huevos de *Ae. aegypti* que la versión estándar. En este método de ovitrampa doble, una jarra contiene una sustancia que atrae por su olor, preparada con una infusión "estandarizada" de heno de siete días de preparación, en tanto que la otra contiene una dilución de 10% de la misma infusión. A diferencia de la versión original, con la cual las tasas de positividad y el número de huevos rara vez son suficientemente altos, la ovitrampa mejorada ha demostrado ser conveniente para la vigilancia diaria, en lugar de semanal, de los cambios en las poblaciones de hembras adultas y ha sido exitosa para evaluar el impacto de la fumigación espacial adulticida en las hembras adultas. También, se han usado alternativas para mejorar el atractivo de las ovitrapas estándares.

Aunque las ovitrapas se pueden usar para vigilar los cambios en la oviposición en el transcurso del tiempo, las comparaciones entre áreas no son confiables porque la disponibilidad de los hábitats larvarios que escogen las hembras para poner sus huevos difiere. Igualmente, puede ser erróneo vigilar e interpretar los datos de las ovitrapas en el transcurso del tiempo en un área determinada, donde las intervenciones para el control de vectores incluyen medidas de reducción de fuentes.

#### Larvitrapas en secciones de llantas

También se han usado diferentes diseños de larvitrapas en secciones de llantas con el fin de observar la actividad de oviposición. El diseño más simple es una sección radial de una llanta llena de agua. Un prerrequisito para cualquier tipo de larvitrapa en secciones de llantas es que facilite la inspección visual del agua in situ o que transfiera fácilmente los contenidos a otro recipiente para que sean examinados. Las larvitrapas de llantas difieren funcionalmente de las ovitrapas en que las fluctuaciones del nivel de agua causadas por la lluvia induce la incubación de huevos, y más bien se cuentan las larvas y no los huevos depositados en las superficies interiores de la trampa. Se ha podido demostrar que la utilidad de las larvitrapas en secciones de llantas es una alternativa a la ovitrampa para la detección temprana de nuevas infestaciones y para la vigilancia de poblaciones de baja densidad de vectores.

#### Pruebas de susceptibilidad a insecticidas

La susceptibilidad inicial y continua del vector a insecticidas específicos es de fundamental importancia en el éxito de las operaciones de larvicidas o adulticidas. El desarrollo de la resistencia puede conducir a fallas en el programa de control a menos que sea cuidadosamente controlado y se decida oportunamente usar insecticidas alternos o estrategias de control.

Los procedimientos estándares y kits de bioensayo de la OMS están disponibles para determinar la susceptibilidad o resistencia de las larvas de mosquitos y mosquitos adultos a los insecticidas. También se dispone de técnicas bioquímicas e inmunológicas para analizar mosquitos individuales, pero no son muy utilizadas en los programas.

## Estrategias de muestreo

Las inspecciones de larvas en todas las casas, es decir, un censo, sólo se justifican en condiciones excepcionales. Estas situaciones surgen cuando el objetivo es la erradicación del vector y los niveles de infestación se han reducidos a niveles muy bajos (índice de casa de 1,0% o menor). En este punto es necesario localizar y controlar cada recipiente infestado y potencialmente infestado o verificar que, en efecto, se ha logrado la erradicación, o garantizar que no ha ocurrido la reinfestación. En otros casos, el número de casas por inspeccionar debe basarse en los recursos disponibles, el nivel de precisión de resultados deseado y el número total de casas en el sitio. Esto es contrario a los procedimientos de rutina empleados en muchos programas de control de vectores en los que han persistido las metodologías de la campaña de erradicación y los datos entomológicos se recolectan en cada casa inmediatamente antes del tratamiento con insecticidas, usualmente por la persona que administra el tratamiento. Si estas prácticas sólo se usan para medir los niveles de infestación, son una pérdida de dinero y probablemente den como resultado notificaciones de mala calidad debido a los conflictos de interés de los trabajadores y a la tediosa naturaleza del trabajo. Siempre que sea posible, se recomienda que un equipo o individuo diferente haga la evaluación entomológica, o que las dos tareas se realicen en forma separada. El tamaño de la muestra para inspecciones de rutina se puede calcular mediante métodos estadísticos basados en el nivel de infestación esperado y el nivel deseado de confianza en los resultados.

Diferentes procedimientos de muestreo que eliminan o minimizan los sesgos se pueden aplicar por igual a la selección de casas para las inspecciones de larvas, mosquitos adultos, ovitrampa o encuestas de conocimiento, actitudes y prácticas (CAP). Estos procedimientos son los siguientes:

- Muestreo sistemático que se aplica a todos los “n” de casas (cuando “n” es un número acordado) en toda la comunidad o a lo largo de cortes transversales lineales en la comunidad. Por ejemplo, si se va a inspeccionar una muestra de 5% de las casas, se inspecciona cada vigésima casa ( $= 100/5$ ). Esta es una opción práctica para la evaluación rápida de los niveles de infestación, especialmente en áreas donde no existe un sistema de numeración de casas. Todas las áreas de la localidad están bien representadas.
- Muestreo aleatorio simple significa que las casas se seleccionan de una lista de números aleatorios, ya sea de tablas de números aleatorios en un libro de texto estadístico o de una calculadora o una lista generada por computadora. Este es un proceso más laborioso debido a que los mapas detallados de casas o listas detalladas de direcciones de calles son un prerrequisito para la selección de las casas. Muchas pruebas estadísticas requieren muestreo aleatorio. Infortunadamente, aunque todas las casas tienen igual probabilidad de ser seleccionadas, usualmente, algunas áreas de la localidad tienen demasiada representación mientras que otras tienen muy poca.
- El muestreo aleatorio estratificado minimiza el problema de la poca o demasiada representación al subdividir las localidades en sectores o “estratos”. Generalmente, éstos se basan en factores de riesgo identificados, tales como áreas con casas sin suministro de agua potable, áreas no cubiertas por los servicios de sanidad y áreas densamente pobladas. Se toma una muestra aleatoria simple de cada estrato, y el número de casas inspeccionadas guarda proporción con el número de casas en cada estrato.

- El muestreo de conglomerados se puede realizar en ciudades o áreas geográficas grandes, donde puede ser difícil o imposible usar el muestreo aleatorio o sistemático debido a limitaciones de tiempo, dinero y personal, o debido a otras limitaciones logísticas. En estas circunstancias, la muestra puede seleccionarse en dos etapas, con el fin de minimizar los recursos necesarios para la inspección. La primera etapa se obtiene mediante muestreo aleatorio simple o estratificado de grupos de población o conglomerados, por ejemplo, cuadras de ciudades, pueblos o distritos administrativos. Habiendo identificado estos conglomerados, se vuelven a aplicar los procedimientos de muestreo simple o estratificado para identificar las casas específicas dentro de cada conglomerado para su inclusión en la inspección.

#### 5.2.2.10 Frecuencia del muestreo

La frecuencia del muestreo depende de la frecuencia y la duración esperadas de las medidas de control. Para los programas que usan larvicidas, es importante determinar la duración de la eficacia para garantizar que los intervalos entre los ciclos de tratamiento sean óptimos. Esto puede variar de semanas a meses. Para los programas que usan estrategias integradas, estos intervalos frecuentes para la evaluación de rutina del impacto de las medidas aplicadas pueden ser innecesarios. Esto es especialmente cierto cuando el efecto de algunas estrategias de intervención no química excede el impacto de los insecticidas residuales, por ejemplo, peces larvivos en grandes recipientes de almacenamiento de agua potable, reducción de fuentes, o recipientes a prueba de mosquito. Por otra parte, la retroalimentación rápida es conveniente a intervalos mensuales para evaluar y guiar las actividades de acción comunitaria, indicando los sectores que necesitan más atención y las actividades que necesitan ser reforzadas. Para estudios específicos de investigación, puede ser necesario el muestreo semanal, diario o incluso por hora (por ejemplo, para determinar el patrón diario de las actividades de búsqueda de huésped).

#### 5.2.3 Determinación de los riesgos ambientales y sociales

Además de la evaluación de los aspectos directamente relacionados con las densidades y distribución de los vectores, las estrategias orientadas a la comunidad para su manejo integrado, requieren que se midan o determinen otros parámetros periódicamente.

Se han establecido diferentes factores que influyen en la vulnerabilidad de una comunidad a la epidemia de dengue. La distribución y densidad de la población humana, las características del poblado, las condiciones de tenencia de tierras, los tipos de vivienda, la educación y el estatus socioeconómico están todos interrelacionados y son fundamentalmente importantes para la planificación y evaluación del riesgo de dengue. El conocimiento de los cambios en la distribución de los servicios de suministro de agua, y su calidad y confiabilidad en el tiempo, así como también el conocimiento de las prácticas domésticas de almacenamiento de agua y los servicios de eliminación de desechos sólidos, son todos de especial importancia. Este tipo de información ayuda a establecer los perfiles ecológicos que pueden ser valiosos para la planificación de reducción de fuentes específicas o las actividades de manejo y para la organización de medidas de intervención sobre la epidemia.

Algunos de estos conjuntos de datos son generados por el sector salud, en tanto que otros se derivan de fuentes externas. En la mayoría de los casos, para propósitos

administrativos, serán suficientes las actualizaciones anuales o incluso menos frecuentes. Sin embargo, en el caso de datos meteorológicos, especialmente patrones de precipitación, se justifica un análisis más frecuente (semanal o mensual) para que los datos tengan valor predictivo para determinar tendencias estacionales y fluctuaciones a corto plazo de la población del vector.

## 5.3 PLANIFICACIÓN PARA LA PREPARACIÓN Y RESPUESTA ANTE EL DENGUE

### 5.3.1 Panorama general

Esta sección ofrece un panorama general de los elementos de un programa integral para la prevención y control del dengue. La planificación para la preparación y respuesta anticipada a emergencias (contingencia), debe estar explícitamente incluida en las políticas de vigilancia y control del dengue y se deben revisar periódicamente. Los directores de programas y diseñadores de políticas a menudo descuidan los planes de preparación y respuesta ante emergencias.

Cuando se conoce la dinámica de la actividad del dengue, la duración de las actividades de respuesta se pueden ajustar para maximizar su efectividad. En áreas de dengue endémico, las actividades se pueden agrupar en aquellas que deben desempeñarse continuamente, aquellas que deben practicarse durante una epidemia y aquellas que se deben realizar en el período posterior a la epidemia. Se pueden necesitar diferentes actividades y enfoques en las áreas donde el dengue se presenta esporádicamente y en áreas libres de dengue pero en riesgo de transmisión. En algunas áreas con predisposición al dengue, se debe convocar un comité de acción multisectorial contra el dengue, responsable de coordinar la respuesta.

Los dos componentes principales de la respuesta de emergencia a un brote de dengue son: (i) control de emergencia del vector para reducir la transmisión del virus de dengue lo más rápidamente posible y (ii) el diagnóstico temprano y el apropiado manejo clínico de casos de dengue grave para minimizar el número de muertes asociadas. Estas respuestas deben darse en forma concurrente.

### 5.3.2 Planificación de respuestas de emergencia al dengue

Existen tres niveles de planificación de respuestas de emergencia al dengue (21):

- Prevención continua, cuando no hay ninguna actividad contra el dengue en el área.
- Respuesta a casos esporádicos u otros indicadores de riesgo, cuando no hay actividad de dengue epidémico en el área pero (i) se están reportando casos esporádicos a través del sistema de vigilancia o (ii) hay un aumento en la actividad del virus o la introducción de serotipos que no se han registrado previamente ni recientemente en el área.
- Respuesta a brote, cuando hay evidencia epidemiológica de actividad epidémica. La mejor respuesta a una epidemia de dengue es la preparación para prevenir las infecciones, lo cual reduce la transmisión presente, y para minimizar sus efectos en aquéllos que se enferman.

El plan de respuesta de emergencia al dengue debe formular claramente sus finalidades, objetivos y alcance, la agencia principal (coordinadora), los vínculos organizativos

con otras agencias que tienen la responsabilidad directa de la implementación de los aspectos del plan y las agencias de "apoyo" (por ejemplo, bienestar social) que pueden estar más involucradas en la fase de recuperación después de una epidemia. En el plan se debe asignar la participación y las responsabilidades de cada agencia, y se deben identificar los costos y recursos. Se deben distribuir copias impresas del plan a todas las agencias de respuesta y apoyo, y deben estar disponibles electrónicamente, si es posible. El plan debe incluir un marco de supervisión y evaluación con indicadores de desempeño para cada una de las agencias de respuesta y apoyo, así como también indicadores globales de la efectividad del plan.

Se deben establecer por escrito y claramente las causas para activar, escalar y desactivar el plan, y se deben revisar cuando sea necesario. Siempre que sea posible, el plan se debe analizar mediante ejercicios.

Algunos planes de respuesta de emergencia hacen énfasis en los aspectos temporales de la respuesta, es decir, la fase de alerta, declaración de una emergencia y la fase de la emergencia. Como se mencionó anteriormente en este capítulo, los funcionarios del sector de salud pública pueden estar renuentes a implementar un plan de respuesta de emergencia al dengue hasta que se aumente el número de casos y las cifras de letalidad. Se recomienda que el plan incluya criterios objetivos para definir una epidemia sobre la base de datos locales específicos y no de conceptos generales.

Aunque los planes se han preparado frecuentemente en países endémicos de dengue, muy pocas veces se validan. Una vez que el plan de respuesta de emergencia al dengue ha sido redactado y aprobado por los grupos participantes, es importante realizar simulacros o ejercicios. Debido a que la respuesta de emergencia generalmente es multisectorial, los ejercicios le brindan la oportunidad a todos los socios de participar y entender mejor sus funciones, responsabilidades, canales de mando y comunicación, y de garantizar la disponibilidad de los recursos humanos, equipo y suministros necesarios para una rápida respuesta ante la emergencia. Se deben llevar a cabo sesiones informativas formales con los socios después de los ejercicios y después de la epidemia. Las lecciones aprendidas se deben incorporar a un plan de respuesta de emergencia revisado.

#### 5.3.2.1 Áreas de prioridad para los planes de respuesta de emergencia

Rigau-Pérez y Clark (7) han identificado las siguientes diez áreas de prioridad para la planificación de respuestas de emergencia al dengue:

1. establecer un comité de acción multisectorial contra el dengue;
2. formalizar un plan de acción ante emergencias;
3. mejorar la vigilancia epidemiológica de la enfermedad;
4. hacer pruebas diagnósticas de laboratorio;
5. mejorar la vigilancia y control de vectores;
6. proteger las poblaciones especiales;
7. garantizar la atención apropiada del paciente;
8. educar a la comunidad y grupos profesionales respectivos acerca de los procedimientos actuales para el control del dengue que usan las autoridades responsables en su jurisdicción (gobiernos locales, provinciales y nacionales, según corresponda), así como también sus funciones y responsabilidades en la prevención y control del dengue;
9. investigar la epidemia, y
10. manejar a los medios masivos de comunicación.

Para los países endémicos, la finalidad general de un plan de respuesta de emergencia al dengue es reducir el riesgo de epidemias y fortalecer las medidas de control para cualquier epidemia futura, minimizando así el impacto clínico, social y económico de la enfermedad.

Para los países receptores, es decir, con presencia de vectores de dengue sin virus circulante, los planes de manejo del riesgo se deben enfocar en las estrategias de reducción del riesgo. Estos planes deben incluir la investigación rápida de casos esporádicos -clínicamente sospechosos o confirmados por laboratorio-, para determinar si son importados o adquiridos localmente, la vigilancia de vectores y su abundancia, especialmente, en las regiones con casos registrados o sospechosos, la movilización social y los esfuerzos de manejo ambiental. Una vez que se confirme un caso adquirido localmente, la respuesta puede progresar a ser epidémica, para prevenir una mayor propagación, la interrupción de la transmisión o ambas cosas.

En los países que tienen riesgo de introducción de los vectores del dengue, las actividades pueden enfocarse en la vigilancia epidemiológica de los puertos de entrada y la educación de la comunidad de atención de la salud con respecto al riesgo de dengue para los viajeros, y sus requisitos de diagnóstico y notificación.

#### 5.3.2.2 Establecimiento de un comité de acción multisectorial contra el dengue

Para que la prevención y control del dengue sean efectivos y sostenibles, se requiere un enfoque multisectorial, interdisciplinario y de varios niveles. No es posible que una sola agencia gubernamental controle las causas y consecuencias de la epidemia del dengue y proteja la salud de la población. Por esta razón, se recomienda que los países establezcan un comité de acción multisectorial contra el dengue. El comité debe contar con financiamiento sólido y un coordinador nacional designado que tenga el mandato político de diseñar políticas y tomar decisiones financieras, y para coordinar la estrategia multisectorial de preparación y respuesta a nivel local, estatal y nacional.

Según la situación epidemiológica en cada país, la membresía del comité de acción contra el dengue puede incluir, pero no necesariamente limitarse a jefes de gobierno, agencias, por ejemplo, salud, servicios de ambulancia, agricultura, servicios de emergencia, aduanas y migración, autoridades portuarias de salud, telecomunicaciones, medios de comunicación, turismo, ambiente, agua, eliminación de desechos sólidos) y ONGs, y también, se deben incluir grupos del sector privado (por ejemplo, industrial, comercial, educación privada, sindicatos de trabajadores). Para los países con menor riesgo de transmisión de dengue, el comité de acción contra el dengue puede constituirse dentro de la jurisdicción afectada (por ejemplo, área del gobierno local, estado, provincia). El comité de acción contra el dengue tiene la importante responsabilidad de desarrollar el plan de respuesta de emergencia ante el dengue, revisarlo periódicamente y actualizarlo según sea necesario sobre la base de las lecciones aprendidas de su implementación o simulación. Los miembros del comité deben comunicarse regularmente con sus pares interesadas, incluyendo el gobierno local, los proveedores de atención médica en el sector público y privado, el personal para el control del vector, los científicos de laboratorio, los grupos de la industria y los representantes comunitarios.

### 5.3.3 Evaluación del riesgo

#### 5.3.3.1 Poblaciones en riesgo

Debido a su rápida expansión y larga duración, la epidemia de dengue reduce la capacidad productiva y el desarrollo económico de muchas secciones de la sociedad. Algunos grupos necesitan atención especial debido a que dependen de otros para su cuidado y el cuidado de su ambiente inmediato (por ejemplo, personas ancianas o incapacitadas que viven solas o en instituciones, viajeros, niños de edad preescolar en programas de cuidado diurno, guarderías infantiles, estudiantes, trabajadores inmigrantes y soldados). Si las instalaciones de salud no están bien protegidas o no tienen aire acondicionado, también pueden estar en alto riesgo para la transmisión del dengue.

Los trabajadores inmigrantes que viven en instalaciones mal construidas y con mantenimiento deficiente pueden estar en especial riesgo de la transmisión o introducción del dengue.

Un estudio sobre el conocimiento y las actitudes hacia el dengue, realizado en el Caribe por el proyecto de Assessments of Impacts and Adaptations to Climate Change, AIACC (Evaluaciones de los impactos y adaptaciones al cambio climático) indicó que el grupo de personas más vulnerable a la enfermedad eran los pobres que vivían en asentamientos informales o en invasiones. Generalmente, estos carecen de infraestructura comunitaria básica, incluyendo el acceso a agua potable y la eliminación adecuada de la basura, y carecen tanto de la organización necesaria para una acción colectiva contra la amenaza de una epidemia de fiebre de dengue como del entendimiento de cómo pudieran contribuir con las acciones preventivas para mitigar el riesgo (22). La Communication for Behavioural Impact, (COMBI) (comunicación para el impacto conductual) para la prevención y control del dengue necesita ser ajustada a las diferentes poblaciones en riesgo y ofrecido en una forma culturalmente apropiada para garantizar la sostenibilidad (23).

#### 5.3.3.2 Propagación transfronteriza y puertos de entrada

La rápida propagación del dengue desde la década de 1970 se ha sido atribuido a la creciente urbanización y el creciente uso de recipientes artificiales (a menudo desechables) (24) que son hábitats larvarios ideales para los mosquitos del dengue. Además, el comercio internacional y la eliminación de llantas de vehículos igualmente proporciona hábitats larvarios, y los viajes aéreos internacionales resultan en la movilización de vectores e individuos virémicos a lo largo de grandes distancias. Un aumento en los viajes y el comercio internacional proporciona el medio ideal para que los humanos infectados transporten los virus y los vectores del dengue, dando como resultado lo que resulta en un intercambio frecuente de virus de dengue entre los países endémicos, el riesgo de la introducción del dengue en áreas receptoras y la propagación de vectores hacia nuevos nichos ecológicos. El desplazamiento internacional de casos humanos, vectores que transportan la infección o productos contaminados, pueden causar la propagación internacional de la enfermedad y requiere ser notificados a la OMS de acuerdo con el artículo 9 del Reglamento Sanitario Internacional, 2005 (International Health Regulations, 2005) (2).



En áreas que son altamente muy receptivas al dengue, un sólo caso importado puede ser suficiente para iniciar una epidemia. Debido al riesgo de que un viajero virémico inicie un brote, la vigilancia de casos clínicos del dengue es muy importante para permitir que se tomen prontamente acciones dirigidas a reducir el riesgo de transmisión local.

Los países deben emprender una evaluación de riesgo del dengue como base para los planes de preparación. Los riesgos relacionados con el dengue variarán considerablemente tanto dentro como entre los países. La evaluación del riesgo se realiza de tal manera que cada país pueda correlacionar el nivel de riesgo (por ejemplo, riesgo de epidemia o riesgo de introducción de virus) con las actividades y la inversión apropiada, y evitar así introducir medidas costosas y exigentes que la situación epidemiológica no justifica.

#### 5.3.3.3 Ecología del vector

Como parte de su evaluación de riesgo, los países en riesgo de dengue deben conducir investigaciones entomológicas para identificar y mapear la distribución de vectores de dengue potencialmente competentes.

#### 5.3.3.4 Garantizar la atención apropiada del paciente

Un caso de dengue grave requiere observación detenida y pruebas repetidas de laboratorio durante toda la enfermedad (capítulos 2 y 4). Es imperativo que el personal médico y de enfermería entienda las razones y prioridades de la atención del paciente en condiciones epidémicas.

La principal carga que crea la epidemia de dengue en los países afectados no es el número de muertes, sino la enorme cifra de hospitalizaciones y días de enfermedad. Para dar atención a un número elevado de casos de dengue se requieren criterios para definir el orden de prioridades, así como médicos y personal de enfermería capacitados, camas, suministros y equipo, y directrices de capacitación para el tratamiento y aislamiento del paciente. El aislamiento no sólo se refiere a las precauciones de rutina para la manipulación de sangre y otros líquidos corporales, sino también al uso de mosquiteros (tratados con insecticidas) para impedir que los mosquitos piquen a pacientes virémicos (febriles) y posteriormente propaguen el virus dentro de la comunidad. Es esencial capacitar a los profesionales en la detección temprana de casos y educar a la comunidad para buscar atención médica cuando aparecen los síntomas de dengue. Las tasas de hospitalización en brotes previos puede guiar la planificación de provisiones suficientes durante una epidemia de dengue.

#### 5.3.3.5 Comunicación para el Impacto conductual y comunicación del riesgo

La prevención primaria es la medida más efectiva en la prevención y control del dengue, ya que actualmente no existen vacunas disponibles. Se debe implementar un programa COMBI intensivo (23) que garantice la información precisa y oportuna para el público, simultáneamente con las actividades para el control de vectores, con el fin de comprometer a la comunidad en prácticas que reducen la transmisión del dengue.

Una deficiencia de algunas de las actuales estrategias de prevención del dengue es que son reactivas en lugar de anticipatorias. A menudo se implementan tarde,

lo cual reduce las oportunidades de prevenir la transmisión y controlar la epidemia. En general, estas estrategias reactivas sólo conducen a un cambio de conducta de corto plazo y no institucionalizan la idea de la responsabilidad comunitaria y personal para la prevención y control del dengue en asociación con los esfuerzos del gobierno.

La educación del público debe continuar reforzando la importancia de que las personas busquen atención médica si tienen síntomas de dengue y debe recalcar la necesidad de reducir los hábitats larvarios y las opciones para la protección personal.

Frecuentemente, las epidemias están marcadas por incertidumbre, confusión y un sentido de urgencia. Durante una epidemia, la finalidad de la comunicación pública del riesgo, generalmente a través de los medios de comunicación, es crear confianza. Esto se hace anunciando la epidemia en forma temprana, proporcionando la información precisa, comunicándose abierta y honestamente con el público (transparencia) y suministrando información específica con respecto a lo que pueden hacer las personas para que haya mayor seguridad personal y comunitaria. Esto les da a las personas un sentido de control sobre su propia salud y seguridad, lo que a su vez les permite reaccionar ante el riesgo con respuestas más razonadas (25). En los países endémicos, la participación de los medios de comunicación antes de se presente el aumento estacional del dengue, mejora la oportunidad para crear mayor conciencia en las personas con respecto a la enfermedad y las acciones comunitarias que se pueden tomar para mitigar el riesgo.

#### 5.3.4 Identificación de brotes y causas para desencadenar una respuesta epidémica

Como se indicó en secciones previas, mientras más sensible, extenso, receptivo y funcional sea el sistema de vigilancia del dengue, mejor será la información que se genera. La información sobre un aumento inminente en la incidencia del dengue proporciona tiempo valioso para hacer las preparaciones finales e implementar el plan de contingencia. La comunidad de salud pública está considerando cada vez más la implementación de respuestas de emergencia a enfermedades tales como la influenza aviar, en preparación para la influenza pandémica. Éstas pueden servir como ejemplos para la preparación de los planes de contingencia contra el dengue.

En las áreas donde existe un sistema de vigilancia integral, la información detallada sobre cuándo y dónde se presentaron los brotes o epidemias de dengue en el pasado pueden ser una guía útil para conocer la magnitud potencial y la gravedad de epidemias futuras. Si no se ha instaurado un sistema de vigilancia, se pierde el elemento de "alerta temprana" del programa y el tiempo valioso necesario para preparar la respuesta. En esta situación, la emergencia puede abrumar, rápidamente y sin previo aviso, a las agencias de salud pública y de atención médica.

### 5.4 EVALUACIÓN DEL PROGRAMA

La evaluación del programa de dengue es parte de la evaluación del riesgo. Tiene la finalidad de identificar las fortalezas y las debilidades en la estructura programática y de salud pública que pueden reducir o aumentar la vulnerabilidad para responder al dengue. La evaluación del programa debe revisar áreas tales como el plan de

respuesta de emergencia al dengue, la planificación de los recursos humanos (incluyendo capacitación), la efectividad del sistema de vigilancia del dengue para comunicar la alerta temprana, la efectividad del programa de control de vectores, la capacidad de los laboratorios, las necesidades de reservas y de investigación aplicada (26). Con el fin de desarrollar un plan de preparación significativo durante el período interepidémico, es importante calcular la población en riesgo, las tasas de hospitalización esperadas, el equipo, suministros y personal requeridos para el control de vectores y manejo de pacientes, y documentar la localización de los recursos.

#### 5.4.1 Planificación de los recursos humanos

Además de la planificación de los recursos humanos para situaciones de sobrecarga, como el caso de las epidemias, la educación de los trabajadores de la salud debe hacer énfasis en la importancia de las pruebas de laboratorio y la notificación de casos. Muchos proveedores de atención médica no notifican la actividad del dengue hasta que reciben un diagnóstico positivo del laboratorio pues ignoran que las medidas inmediatas para el control del vector se pueden iniciar tan pronto como se notifican los casos sospechosos. Algunos médicos pueden no solicitar pruebas durante un brote porque pueden confiarse de su capacidad para diagnosticar el dengue en forma clínica. Otros médicos pueden no conocer el valor de la confirmación del laboratorio o pueden no estar familiarizados con las pruebas disponibles, el momento oportuno para hacer los exámenes y los problemas inherentes en la interpretación de los resultados del laboratorio cuando hay más de un flavivirus circulando o cuando el paciente ha estado expuesto al dengue o a otros flavivirus en el pasado.

Los médicos, enfermeros y personal de laboratorio deben recibir capacitación clínica periódica en el manejo de los pacientes con dengue. Debe incluir capacitación específica en los aspectos de respuestas a emergencias.

La educación de los médicos tratantes sobre la respuesta de emergencia a una epidemia de dengue, se relaciona principalmente con aumentar su atención sobre las manifestaciones clínicas de la enfermedad y los factores esenciales y complejidades del tratamiento. Es importante enfatizar que el tratamiento del dengue consiste en la hidratación apropiada y la administración de paracetamol o acetaminofen para controlar el dolor y la fiebre (nunca se debe administrar ácido acetil-salicílico [aspirina]). Los médicos deben ser capaces de distinguir entre los síndromes típicos y atípicos del dengue, y el acceso al diagnóstico del laboratorio resulta conveniente. Antes de la presentación de una epidemia, se debe hacer contacto con los laboratorios nacionales y regionales de referencia para contar con apoyo diagnóstico y de verificación de diagnósticos. La epidemia también ofrece oportunidades únicas para identificar los factores de riesgo de la enfermedad mediante investigación aplicada.

Los médicos prácticos son con frecuencia el primer punto de contacto para la educación comunitaria y la movilización social. Desde su primer contacto con el personal médico y de salud pública, se debe orientar a los pacientes y sus familiares para que eliminen los mosquitos adultos y recipientes que contienen agua en sus residencias y alrededor de ellas, con el fin de evitar las picaduras de mosquitos.

### 5.4.2 Evaluación del sistema de vigilancia

Los sistemas de vigilancia del dengue se deben adaptar a las necesidades y recursos de los países. Se debe asignar prioridad a: (i) mejorar la notificación rutinaria con el uso de definiciones estandarizadas de casos, (ii) mejorar el apoyo de laboratorio para el diagnóstico mediante mayor acceso a los servicios de laboratorio, pruebas estandarizadas, acceso a métodos diagnósticos más sofisticados para la identificación del virus y garantía de calidad, y (iii) introducir la vigilancia activa como una medida complementaria. El análisis apropiado y oportuno de los datos y la respuesta al nivel operativo más bajo posible, al igual que compartir los datos en el sistema, son elementos cruciales en todo momento. Esto puede significar que las capacidades esenciales para la vigilancia y la respuesta necesitan desarrollarse de conformidad con el Reglamento Sanitario Internacional 2005 (2). La notificación de los casos de dengue debe ser constante, tanto dentro como entre los países, y los casos reportados deben tener un nivel de gravedad definido (capítulo 1). Cuando se disponga de una vacuna, la vigilancia efectiva de la enfermedad será esencial para determinar las áreas prioritarias para su uso y para evaluar su efectividad en la reducción de la incidencia del dengue.

### 5.4.3 Evaluación de los recursos diagnósticos

El capítulo 4 proporciona una descripción detallada del diagnóstico de dengue por laboratorio. La planificación y evaluación de los recursos debe incluir, por ejemplo, la revisión de la disponibilidad de laboratorios diagnósticos y personal capacitado en diagnóstico de dengue, funciones de verificación y referencia, reactivos y equipo de laboratorio (incluyendo reservas para epidemias); garantía de calidad; y la aplicación continua de los niveles de bioseguridad apropiados. La capacidad para hacer la genotipificación del virus, ya sea localmente o en un laboratorio internacional de referencia para el dengue, es especialmente importante para seguir el rastro genético del posible origen de los brotes y de la propagación internacional del virus.

### 5.4.4 Evaluación de los recursos para la atención clínica

En el capítulo 2 se resumen las mejores prácticas internacionales actuales para el manejo clínico de casos de dengue. Los planes de respuesta de emergencia al dengue en hospitales deben incluir un plan detallado de los recursos que contemple el cálculo anticipado de ocupación de camas hospitalarias, incluidas las de cuidado especial, las necesidades de personal capacitado y para atención de epidemias, y el manejo de reservas (líquidos intravenosos, suministros de medicamentos, etc.). Se deben realizar evaluaciones similares para la atención ambulatoria en el sector público y privado en áreas endémicas de dengue.

### 5.4.5 Evaluación de los recursos para el control de vectores

En la evaluación de las necesidades del programa de vectores, se debe comprobar que haya disponibilidad de insecticidas y que los equipos para aplicarlos sean los adecuados.

### 5.4.6 Productos de información

Los programas exitosos para el control del dengue tienen un control de vectores integrado con la educación en salud pública y participación comunitaria en las

actividades de reducción de riesgo. La educación pública sobre el dengue a menudo se promueve a través de carteles colocados en distintos lugares públicos, incluyendo estaciones de transporte público, anuncios en los periódicos, mensajes sobre el dengue en radio y otros canales de comunicación, y a través de la comunicación personal directa. Se motiva a las comunidades afectadas a eliminar los recipientes con agua estancada que pueden proveer hábitats larvarios en las casas y vecindarios. Los lugareños, voluntarios de la comunidad, escuelas y el sector privado, deben actualizarse regularmente para participar activamente en la prevención y control del dengue.

Las medidas de protección personal incluyen la aplicación de repelentes tópicos para la piel (repelentes personales contra insectos), el uso de insecticidas domésticos en aerosol, o el uso de mosquiteros tratados con insecticida para las personas que duermen durante horas diurnas. Sin embargo, las medidas de protección personal tienen un costo, lo cual limita la posibilidad de que sean usadas por los más pobres, quienes son los más vulnerables.

La educación del público también debe seguir reforzando la importancia de que las personas busquen atención médica si tienen síntomas de dengue.

Tabla 5.2 Vigilancia del dengue: ejemplos de buenas y malas prácticas

	Buenas prácticas	Malas prácticas
1.	Integrar la vigilancia de la enfermedad, la del vector, y la evaluación de los riesgos ambientales y sociales	No hay intercambio de información de datos o análisis entre las agencias involucradas en la vigilancia de enfermedades, vigilancia de vectores y la vigilancia de riesgos ambientales y sociales
2.	Considerar siempre la vigilancia en el contexto del seguimiento y una respuesta planificada	La recolección de datos sobre vigilancia es solo para propósitos académicos
3.	Combinar los datos de vigilancia basada en eventos y basada en casos	Se confía solo en los datos de la vigilancia basada en casos
4.	Definir e implementar los indicadores de vigilancia para dar una respuesta temprana ante los casos y brotes de dengue	No hay indicadores definidos para la vigilancia
5.	Definir, acordar y reaccionar a los factores desencadenantes para la respuesta temprana a brotes	Se reacciona ante los brotes de dengue solo cuando los brotes son evidentes.
6.	Compartir información de forma ilimitada y oportuna en relación con los casos y riesgos de dengue a nivel nacional y con la comunidad internacional	No se comparte información o se suprime la información relacionada con los casos y riesgos de dengue
7.	Desarrollar planes de preparación ante el dengue con componentes para situaciones de emergencia, incluyendo ejercicios de simulación	Se confía en la planificación ad hoc para la prevención y control del dengue
8.	Identificar la membresía de un comité de acción multisectorial contra el dengue a nivel nacional o distrital	Se esperan los brotes de dengue para entonces conformar los comités de acción contra el dengue
9.	Integración de una combinación de intervenciones basadas en evidencia para la prevención y control del dengue en el plan de preparación	En la planificación de las intervenciones no consideran la eficacia ni efectividad comunitaria
10.	Vincular los planes de preparación a una demanda extraordinaria de atención médica, proveyendo triage y tratamiento adecuados de casos graves	En los planes de preparación, no se incluye la prestación de atención médica, incluida la necesaria en caso de epidemia
11.	Evaluación de los sistemas de vigilancia del dengue, incluyendo planes de preparación nacionales e internacionales	No se examinan ni actualizan los sistemas de vigilancia de dengue ni los planes de preparación
12.	Integrar a las comunidades en la prevención y control del dengue usando metodologías apropiadas (por ejemplo, COMBI)	En la respuesta ante brotes, el enfoque es vertical, de arriba hacia abajo exclusivamente

## 5.5 REFERENCIAS

1. Centers for Disease Control and Prevention. Updated guidelines for evaluating public health surveillance systems. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 2001, 50/RR-13.
2. WHO. Revision of the International Health Regulations. World Health Assembly Resolution WHA58.3, adopted by the 58th World Health Assembly, 2005 ([http://www.who.int/gb/ebwha/pdf\\_files/WHA58/WHA58\\_3-en.pdf](http://www.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA58/WHA58_3-en.pdf)).
3. Koopman JS et al. Determinants and predictors of dengue infection in Mexico. *American Journal of Epidemiology*, 1991, 133(11):1168–1178.
4. Jury MR. Climate influence on dengue epidemics in Puerto Rico. *International Journal of Environmental Health Research*, 2008, 18(5):323–334.
5. WHO/WPRO. A guide to establishing event-based surveillance. Manila, World Health Organization Regional Office for the Western Pacific, 2008 (<http://www.wpro.who.int/NR/rdonlyres/92E766DB-DF19-4F4F-90FD-C80597C0F34F/0/eventbasedsurv.pdf>, accessed 19 September 2008).
6. Runge-Ranziger S et al. What does dengue disease surveillance contribute to predicting and detecting outbreaks and describing trends. *Tropical Medicine and International Health*, 2008, 13:1022–1041.
7. Rigau-Pérez JG, Clark GG. Cómo responder a una epidemia de dengue: vision global y experiencia en Puerto Rico. *Pan American Journal of Public Health*, 2005, 17:282–293.
8. Rigau-Pérez JG, Vorndam AV, Clark GG. The dengue and dengue hemorrhagic fever epidemic in Puerto Rico, 1994-1995. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 2001, 64:67–74.
9. Tien NTK et al. Predictive indicators for forecasting epidemic of dengue/dengue haemorrhagic fever through epidemiological, virological and entomological surveillance. *Dengue Bulletin*, 1999, 23.
10. De Simone TS et al. Dengue virus surveillance: the co-circulation of DEN-1, DEN-2 and DEN-3 in the State of Rio de Janeiro, Brazil. *Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 2004, 98:553–562.
11. Pirard M et al. Desarrollo de un Sistema de Vigilancia para dengue en Santa Cruz, Bolivia. *Bol. cient. CENETROP*, 1997, 16(1):16–23.
12. Kouri G et al. Reemergence of dengue in Cuba: a 1997 epidemic in Santiago de Cuba. *Emerging Infectious Diseases*, 1998, 4:89–92.
13. Came B et al. Non-specific alert system for dengue epidemic outbreaks in areas of endemic malaria. A hospital-based evaluation in Cayenne (French Guiana). *Epidemiology and Infection*, 2003, 130:93–100.
14. Brachman PS. Control of communicable diseases manual, 17th ed. Washington, DC, American Public Health Association, 2000 (ISBN 0-87553-182-2).

15. Gubler DJ. Dengue and dengue hemorrhagic fever. *Clinical Microbiology Reviews*, 1998, 11(3):480–496.
16. Focks DA, Alexander N. Multicountry study of *Aedes aegypti* pupal productivity survey methodology: findings and recommendations. Geneva, World Health Organization, Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases, 2006 (Document TDR/IRM/Den/06.1).
17. Nathan MB, Focks DA, Kroeger A. Pupal/demographic surveys to inform dengue-vector control. *Annals of Tropical Medicine and Parasitology*, 2006, 100(Suppl):1S1–1S3.
18. Kay BH et al. Evaluation of a funnel trap for the collection of copepods and immature mosquitoes from wells. *Journal of the American Mosquito Control Association*, 1992, 8:372–375.
19. Russell BM, Kay BH. Calibrated funnel trap for quantifying mosquito (Diptera: Culicidae) abundance in wells. *Journal of Medical Entomology*, 1999, 36(6):851–855(5).
20. Gionar YR et al. Use of a funnel trap for collecting immature *Aedes aegypti* and copepods from deep wells in Yogyakarta, Indonesia. *Journal of the American Mosquito Control Association*, 1999, 15(4):576–580.
21. Queensland Health. Dengue fever management plan for North Queensland, 2005–2010. [http://www.health.qld.gov.au/dengue/managing\\_outbreaks/default.asp](http://www.health.qld.gov.au/dengue/managing_outbreaks/default.asp) (site last updated 11 January 2007).
22. Taylor MA et al. Adapting to dengue risk—what to do? Washington, DC, Assessments of Impacts and Adaptations to Climate Change, 2006 (AIACC Working Paper No. 33) [http://www.aiaccproject.org/working\\_papers/Working%20Papers/AIACC\\_WP33\\_Taylor.pdf](http://www.aiaccproject.org/working_papers/Working%20Papers/AIACC_WP33_Taylor.pdf).
23. Parks W, Lloyd IS. Planning social mobilization and communication for dengue fever prevention and control: a step-by-step guide. Geneva, World Health Organization, 2004 (available at: <http://www.ops.org.bo/et/dengue/documentos/ndeng24293.pdf>; visualizado en octubre 2010).
24. Barbazan P et al. Assessment of a new strategy, based on *Aedes aegypti* (L) pupal productivity, for the surveillance and control of dengue transmission in Thailand. *Annals of Tropical Medicine and Parasitology*, 2008, 102(2):161–171.
25. WHO. WHO outbreak communication guidelines. Geneva, World Health Organization, 2005 (<http://www.who.int/infectious-disease-news/IDdocs/whocds200528/whocds200528en.pdf>).
26. WHO. Guidelines for conducting a review of a national dengue prevention and control programme. Geneva, World Health Organization, 2005 (Document WHO/CDS/CPE/PVC/2005.13).



# CAPÍTULO 6

## NUEVAS VÍAS



## CAPÍTULO 6. NUEVAS VÍAS

### 6.1 PANORAMA GENERAL

Actualmente, la prevención primaria del dengue sólo es posible mediante el control de vectores y la protección personal contra las picaduras de mosquitos infectados. Sin embargo, el desarrollo de vacunas y medicamentos tiene el potencial de cambiar esta situación. Este capítulo describe el desarrollo actual de las vacunas (sección 6.2) y medicamentos (sección 6.3).

### 6.2 VACUNAS CONTRA EL DENGUE

#### 6.2.1 Panorama general

A pesar de los formidables retos para desarrollar vacunas tetravalentes contra el dengue, en los últimos años ha habido avances significativos y se ha acelerado sustancialmente el camino hacia ensayos clínicos eficaces (1-4). El cuadro 6.1 resume la complejidad de desarrollar una vacuna contra el dengue. Debido a la propagación mundial descontrolada y continua del dengue, los investigadores, agencias de financiamiento, diseñadores de políticas y fabricantes por igual han renovado su interés por el dengue. El proceso se ha facilitado gracias a la creación de asociaciones públicas y privadas para el desarrollo de productos. Estudios recientes sobre la carga de la enfermedad han cuantificado el costo del dengue tanto para el sector público como para las familias y han demostrado la posible rentabilidad de una vacuna contra el dengue (5-8). El camino hacia la vacuna está tan avanzado que es posible que se tenga una vacuna de primera generación aprobada contra el dengue en los próximos cinco a siete años (3). Además, existen varios candidatos que están en las primeras etapas de evaluación y que pudieran convertirse en vacunas de segunda generación.

#### 6.2.2 Desarrollo de productos

Un mecanismo inmunológico primario que confiere protección contra la enfermedad del dengue es la neutralización del virus mediante anticuerpos, y todos los candidatos actuales para la vacuna contra el dengue buscan provocar altos niveles de anticuerpos neutralizadores. La creciente circulación concomitante de los cuatro tipos de virus del dengue significa que se necesita una vacuna que proteja contra los cuatro virus; por lo tanto, la vacuna debe ser tetravalente. Más aun, las respuestas de anticuerpos que protejan y neutralicen los cuatro serotipos del virus del dengue, deben evitar simultáneamente el riesgo teórico de amplificación de anticuerpos inducidos por la vacuna en quienes la reciban. Las vacunas contra el dengue que se están desarrollando son de cuatro tipos: virus vivos atenuados, virus quiméricos vivos atenuados, vacunas inactivadas o de subunidad, y vacunas basadas en el ácido nucleico.

Las vacunas de virus vivos atenuados pueden inducir respuestas inmunitarias humorales y celulares duraderas, pues imitan muy bien una infección natural. Varios parámetros son cruciales para las vacunas de virus vivos atenuados:

- Los virus deben estar suficientemente atenuados y la replicación viral debe ser reducida, de manera que la viremia sea baja y los síntomas de la enfermedad sean mínimos.

- La transmisión de los virus por los mosquitos se reduce o elimina.
- Los virus se deben replicar bien en los cultivos celulares y ser suficientemente inmunogénicos para proporcionar inmunidad duradera en los humanos, de manera que se puedan usar dosis bajas.
- Se debe producir una respuesta inmunitaria equilibrada contra los cuatro virus del dengue.
- La base genética para la atenuación debe ser conocida y debe ser estable (4).

Varias vacunas de virus vivos atenuados están en etapas avanzadas de desarrollo. Una es la vacuna quimérica tetravalente, en la cual los genes estructurales (prM y E) de cada uno de los cuatro virus del dengue se insertaron individualmente, para reemplazar a los virus de la fiebre amarilla en el esqueleto de la vacuna 17D contra la fiebre amarilla. De esta manera, se proporcionan los genes no estructurales de la fiebre amarilla para permitir la duplicación del virus quimérico y la porción quimérica de la fiebre amarilla produce la atenuación. En estudios de fase 1 y fase 2 en regiones endémicas y epidémicas, voluntarios humanos de diferentes edades han recibido vacunas monovalentes, al igual que mezclas tetravalentes de los cuatro virus. Por lo menos dos dosis fueron necesarias para lograr altas tasas de anticuerpos neutralizadores tetravalentes y se observaron tasas de seroconversión algo más altas en sujetos con inmunidad preexistente a la fiebre amarilla (2).

Otra de las vacunas incluye cepas de los cuatro serotipos del virus del dengue, cada una atenuada mediante su paso por células primarias de riñón de perro y preparadas inicialmente como vacunas candidatas en células pulmonares de fetos de monos Rhesus (Fetal Rhesus Monkey Lung Cells, FRhL). Cada virus de dengue atenuado se derivó nuevamente mediante células transfectantes con ARN viral purificado. Los virus atenuados originales y rederivados se han analizado ampliamente, tanto individualmente como en formulación tetravalente, en ensayos de fase 1 y fase 2 en humanos voluntarios de diferentes edades. Los anticuerpos neutralizadores tetravalentes contra el dengue se elevan a tasas altas tras la administración de, por lo menos, dos dosis a un intervalo de seis meses, especialmente si los voluntarios han estado previamente expuestos a flavivirus.

Otra vacuna candidata que está siendo sometida a pruebas de fase 1 incluye los virus vivos atenuados. En este caso, el desarrollo de la vacuna se está abordando de dos formas: (i) remoción por vía directa de 30 nucleótidos en la región 3' no traducida de DEN-1 y DEN-4 y (ii) la construcción de virus quiméricos que consisten en genes estructurales de DEN-2 DEN-3 en el esqueleto no estructural de la cepa DEN-4 con la eliminación de 30 nucleótidos de la región 3' no traducida. De esta forma, se logró con éxito la atenuación, inmunogenicidad y protección en monos Rhesus contra cada uno de los cuatro virus de dengue (4). Las cuatro vacunas monovalentes han sido sometidas a pruebas de fase 1.

Las vacunas contra el dengue que se encuentran en desarrollo preclínico avanzado, incluyen quiméricas DEN-DEN. En esta vacuna, cada uno de los genes de proteína prM y E de DEN-1, DEN-3 y DEN-4 fueron insertados en el clon infeccioso de DEN-2 atenuado, con paso por células de PDK (PDK53). Las tres mutaciones atenuantes se encuentran fuera de los genes de proteína estructural de PDK53 y parecen ser bastante estables. La vacuna tetravalente producida por la combinación de los cuatro virus quiméricos del dengue, ofrece protección cuando se administra en ratones. Se han realizado experimentos de reto en monos, pero las preparaciones para los ensayos clínicos están en vías de ejecución.

Se han generado varias vacunas de ADN diseñadas para producir genes estructurales del virus del dengue en las células, y actualmente una vacuna de ADN monovalente contra DEN-1 está siendo sometida a pruebas de fase 1. Además, las vacunas candidatas que han protegido exitosamente a los monos contra retos virémicos, incluyen la proteína recombinante de 80% de la envoltura de los cuatro serotipos DEN en conjunto con NS1 de DEN-2 administrada con varios adyuvantes de nueva generación. También, se está trabajando en vacunas de subunidad basadas en el dominio III de la proteína E, considerada la principal región de epítomos neutralizadores del virus, empleando diferentes estrategias para aumentar la inmunogenicidad. Además, se ha preparado un adenovirus recombinante con replicación tetravalente defectuosa (Tetravalent Replication-Defective-Recombinant Adenovirus, cAdVaX), al igual que vacunas inactivadas con formalina para los cuatro virus del dengue. Finalmente, se están investigando las estrategias de refuerzo primario que combinan vacunas de distintas formulaciones.

### 6.2.3 Retos

Considerando que el dengue es causado por cuatro virus serológicamente relacionados, el problema principal en la preparación de una vacuna contra el dengue es desarrollar no sólo un inmunógeno sino cuatro inmunógenos que induzcan una respuesta inmunitaria protectora simultáneamente contra todos ellos. Por consiguiente, la vacuna tiene que ser tetravalente. Se tiene que evitar o superar la interferencia entre los cuatro virus de la vacuna y es necesario lograr títulos neutralizadores contra todos los cuatro virus, independientemente del estado inmunitario previo de los individuos vacunados. De esta manera, las formulaciones tetravalentes deben equilibrar la interferencia viral con la inmunogenicidad y reactogenicidad duraderas.

El segundo problema es la falta de una correlación validada de la protección, ya que el mecanismo de inmunidad protectora contra la infección por dengue no está totalmente dilucidado. Gran cantidad de datos sugieren que los anticuerpos neutralizadores son el ejecutor principal de protección contra la infección por el virus de dengue. Sin embargo, no se han determinado los títulos precisos de los anticuerpos, ni los epítomos neutralizadores, ni tampoco las contribuciones de otros mecanismos inmunitarios para la protección. Se necesitan más estudios para dilucidar el mecanismo de la inmunidad protectora de modo que se puedan establecer correlaciones de protección para demostrar que las vacunas candidatas inducen una respuesta inmune protectora (9).

Los virus del dengue son arbovirus cuyo ciclo de transmisión normal involucra a los mosquitos (más frecuentemente *Ae. aegypti* y *Ae. albopictus*) con los humanos como el huésped vertebrado, sin depender de otros reservorios animales. Es aquí donde radica el tercer problema. Se utilizan dos modelos animales (ratones y primates no humanos) para evaluar las vacunas candidatas, pero ninguno de ellos reproduce fielmente el resultado de la enfermedad ni la respuesta inmunitaria en humanos. A menudo se usan ratones como un modelo de animal pequeño para evaluar inicialmente la capacidad de las vacunas candidatas a inducir una respuesta inmunitaria protectora y, recientemente, se han hecho grandes avances en el desarrollo de modelos de ratón para la infección y la enfermedad por el virus del dengue. Sin embargo, los resultados no siempre predicen lo que sucederá en especies de animales mayores, es decir, una vacuna candidata que proteja a los ratones puede no ser tan efectiva en otros modelos animales. El segundo modelo animal es el primate no humano, y se han usado varias especies como modelos para evaluar las vacunas candidatas

del dengue. Infortunadamente, los primates no humanos no presentan enfermedad clínica, pero sí demuestran viremia (originalmente medida como capacidad infecciosa, ahora medida normalmente por RT-PCR en tiempo real y parámetros inmunológicos como sustitutos). Indudablemente, se tienen que usar los modelos del ratón y el primate no humano para evaluar las vacunas candidatas contra el dengue antes de que sean puestas a prueba en humanos. Sin embargo, ocasionalmente se ha observado una discordancia inesperada entre los resultados preclínicos y los clínicos (10).

El cuarto reto para el desarrollo de vacunas contra el dengue es el potencial de amplificación inmunitaria, incluyendo la amplificación dependiente de anticuerpos. Resulta claro que una infección por un virus de dengue conduce a inmunidad protectora de por vida contra el virus infeccioso, es decir, inmunidad homotípica. Sin embargo, muchos estudios han demostrado que algunas infecciones secundarias de dengue (es decir, infección por un virus del dengue seguida por infección por un serotipo DEN diferente), pueden conducir a formas graves de la enfermedad (fiebre hemorrágica por dengue y síndrome de choque por dengue) y que los anticuerpos anti-dengue transferidos pasivamente de madres a lactantes aumentan el riesgo de estas formas en ellos durante cierto tiempo. De esta manera, teóricamente existe el peligro de que la vacuna contra el dengue pueda causar formas graves (incluyendo fiebre hemorrágica por dengue o síndrome de choque por dengue) en receptores de vacunas si no se establece una sólida inmunidad contra todos los cuatro serotipos. Se debe recalcar que, hasta la fecha, no se ha comprobado que un receptor de una vacuna candidata haya sucumbido posteriormente a una enfermedad grave. Más bien, los receptores de vacuna han demostrado evidencia de inmunidad de diferente duración. Esto puede estar influenciado por la vacuna candidata. Además, los receptores de vacuna pueden haber estado expuestos a infecciones por dengue menos sintomáticas que los grupos de control, aunque esto está basado hasta ahora en pocos casos (11). No obstante, el riesgo de la amplificación inmunitaria a causa de una vacuna candidata debe evaluarse mediante el seguimiento prolongado en cohortes de vacunados.

Cuadro 6.1 Complejidad de desarrollar una vacuna contra el dengue

Desarrollo
<ul style="list-style-type: none"> <li>⟨ La necesidad de una vacuna tetravalente con no sólo uno, sino cuatro inmunógenos que dé una respuesta inmunitaria equilibrada por medio de la cual se induzca una inmunidad protectora duradera contra todos los cuatro virus simultáneamente (equilibrando la interferencia viral, inmunogenicidad y la reacción).</li> <li>⟨ Falta de una correlación inmunitaria de protección pues el mecanismo de inmunidad protectora contra la infección de dengue sólo está parcialmente dilucidado. Se asume que los anticuerpos neutralizadores son los principales protectores contra la infección por el virus de dengue.</li> <li>⟨ Falta de modelos animales que reproduzcan fielmente la enfermedad en humanos y que puedan utilizarse para evaluar las vacunas candidatas.</li> <li>⟨ Inmunopatogénesis potencial, incluyendo la amplificación dependiente de anticuerpos</li> </ul>
Implementación
<ul style="list-style-type: none"> <li>⟨ Necesidad de seguimiento a largo plazo.</li> <li>⟨ Necesidad de realizar pruebas tanto en Asia como en las Américas.</li> <li>⟨ Idealmente, que se pueda probar contra todos los cuatro serotipos del dengue.</li> <li>⟨ La ubicación exacta, la prontitud y la composición según serotipo y genotipo de las epidemias de dengue, varía de un año a otro y son un tanto impredecibles.</li> </ul>

### 6.2.4 Implementación

La evaluación clínica de vacunas candidatas contra el dengue tiene varios aspectos únicos, algunos de los cuales están relacionados con los retos antes mencionados. El dengue tiene muchas manifestaciones clínicas y representa desafíos para el diagnóstico. Idealmente, una vacuna debe ser eficaz contra todas las formas de la enfermedad del dengue, abarcando desde la enfermedad febril hasta las formas graves, tales como la fiebre hemorrágica por dengue y el síndrome de choque por dengue. Los estudios deben ser lo suficientemente grandes como para demostrar el impacto de una vacuna en las diferentes formas clínicas del dengue. Por la misma razón, las pruebas son especialmente importantes durante la fase 4, o fase posterior a la comercialización. Igualmente, es necesaria una evaluación a largo plazo de los voluntarios, que demuestre que no se presenta amplificación inmunitaria o enfermedad grave. Los estudios deben realizarse en múltiples países, especialmente en Asia y las Américas, debido a las distintas características epidemiológicas y virus que circulan en cada región. La mayor carga de la enfermedad se encuentra repartida en distintos grupos de edad en diferentes países, y la metodología para diagnosticar casos clínicos puede variar según el grupo de edad y entre los países. Hasta cierto punto, el pico de la epidemia varía en cuanto al tiempo y la ubicación exacta de un año a otro, incluso en países endémicos; por lo tanto, los hallazgos de la vigilancia a largo plazo del dengue sobre los posibles sitios para probar la vacuna son cruciales y, aun así, la dificultad para predecir el momento oportuno y el lugar añade mayor complejidad a los cálculos del tamaño de la muestra. Para facilitar el proceso de desarrollo de la vacuna, la OMS ha elaborado directrices para la evaluación clínica de vacunas contra el dengue (12). La Paediatric Dengue Vaccine Initiative, PDVI (Iniciativa para una Vacuna Pediátrica contra el Dengue, PDVI) apoya que se establezcan sitios para hacer pruebas de campo de las vacunas.

### 6.2.5 Utilización de vacunas para el control del dengue

Se requiere trabajo adicional para pasar de la fase de autorización de la vacuna a su uso programático en áreas donde el dengue es endémico. Según la relación costo-efectividad y el resultado del análisis financiero y operativo, los países pueden decidir incluir la vacuna contra el dengue en los programas nacionales de vacunación rutinarios. Si se va a usar en lactantes, la vacunación contra el dengue tendría que hacerse en un esquema acorde con otras vacunas. Se debe descartar la interferencia entre la vacuna contra el dengue y otras que probablemente se administren en el mismo período. Si la vacuna se va a administrar en grupos de mayor edad, es necesario establecer puntos de contacto para proporcionar efectivamente la vacuna y para garantizar la vigilancia en la fase posterior a la comercialización. Además, los requisitos para la presentación, empaque y estabilidad de la vacuna deben ser acordes con su uso a gran escala. La OMS ha producido directrices genéricas para guiar a las autoridades nacionales en su toma de decisiones sobre la introducción de nuevas vacunas (13).

Para maximizar el efecto de la vacunación, se necesita estudiar el impacto potencial de una vacuna en la transmisión del dengue (por ejemplo, la inmunidad colectiva). Se están adoptando modelos con diferentes enfoques para abordar éste y otros problemas similares, como también las características de la población de mosquitos que transmite el virus y los parámetros climatológicos.

Teniendo en cuenta la complejidad del dengue y las vacunas contra el mismo, se hace necesario continuar con la investigación científica dirigida a mejorar nuestro entendimiento de la respuesta inmunitaria tanto en infecciones naturales por dengue como en la vacunación (por ejemplo, determinando epítomos neutralizadores y potencialmente amplificadores, mejorando los modelos animales), junto con el desarrollo y evaluación de las vacunas.

## 6.3 MEDICAMENTOS ANTIVIRALES CONTRA EL DENGUE

### 6.3.1 Panorama general

La búsqueda de antivirales contra el dengue es un nuevo esfuerzo que está ganando intensidad debido a un mayor interés por el dengue y a un considerable avance en la biología estructural del virus del dengue. Además, los extensos esfuerzos para el descubrimiento de medicamentos contra el VIH y el virus de la hepatitis C (VHC) nos han enseñado importantes lecciones que promueven la adopción de estrategias similares para el dengue. Debido a que los virus de hepatitis C y del dengue son miembros de la familia Flaviviridae, el intenso trabajo en antivirales contra la hepatitis C –especialmente aquéllos dirigidos contra la polimerasa ARN dependiente de ARN– puede beneficiar la búsqueda de antivirales contra el dengue (14). La base lógica de los antivirales contra el dengue surge de estudios clínicos que indican que la cantidad de virus que circulan en la sangre de los pacientes que desarrollan fiebre hemorrágica por dengue y síndrome de choque por dengue es cerca de una a dos veces más alta en comparación con la de quienes presentan fiebre de dengue más leve. Se han observado diferencias similares en la carga de virus en modelos animales con amplificación dependiente de anticuerpos (15 -17). Esta observación sugiere que es posible revertir la progresión hacia la forma grave del dengue con importante morbilidad, con la administración de compuestos moleculares pequeños, potentes y seguros, dirigidos contra pasos esenciales en la replicación del virus durante la fase temprana de la enfermedad, lo cual disminuye sustancialmente la carga viral. Cuando se descubra un agente anti-dengue apropiado, se necesitarán pruebas de campo para demostrar esta hipótesis.

### 6.3.2 Desarrollo de productos

El ciclo de vida del virus del dengue muestra fácilmente que los pasos involucrados en la entrada del virus, la fusión de membranas, la replicación del genoma ARN, su ensamblaje y liberación final por la célula infectada, pueden ser afectados por moléculas pequeñas (18). La importancia de objetivos como la proteasa y polimerasa virales se ha estudiado mediante genética inversa usando clones infecciosos para validarlos como dianas en el descubrimiento de medicamentos. Con base en el éxito obtenido en los campos de los virus VIH y VHC al encontrar pequeñas moléculas que atacan las enzimas virales esenciales para su replicación en células infectadas, las instituciones académicas y las empresas farmacéuticas, consorcios sin ánimo de lucro, están avanzando en su búsqueda de compuestos antivirales activos contra estos blancos en el virus del dengue. Este campo también se está beneficiando de los nuevos conocimientos ofrecidos por los datos de la cristalografía de rayos X y criomicroscopía electrónica. Sólo en los últimos cinco años, se han podido resolver siete nuevas estructuras 3-D de proteínas de dengue y se han puesto a disposición nueve estructuras de otras proteínas de flavivirus. Con base en ellas, se han trabajado y se están realizando varias pantallas *in silico* y de alto rendimiento, con lo cual



se han logrado hasta ahora varias moléculas iniciales (19). Actualmente, los blancos más avanzados son la proteasa NS3/NS2B y polimerasa NS5 ARN dependiente de ARN, los cuales se han sometido a selecciones de alto rendimiento y optimización de moléculas iniciales. Se están explorando nuevos blancos que incluyen E, helicasa NS3 y metiltransferasa NS5, y pronto otros se agregarán a la lista. Los recientes avances en el entendimiento del mecanismo de la fusión de membranas durante la infección por dengue de las células blanco han abierto nuevas posibilidades para diseñar nuevas estrategias antivirales que actúan también sobre la fusión (21).

Los esfuerzos en la búsqueda son continuos y van a aumentar. Incluyen las librerías patentadas de compañías farmacéuticas y de biotecnología, librerías centradas en compuestos sintetizados contra blancos específicos (por ejemplo, inhibidores de la proteasa), librerías diseñadas con base en información estructural, productos naturales y medicamentos aprobados. Se han establecido diferentes enfoques para tamizar compuestos, tales como la selección de alto rendimiento para la actividad de proteínas diana y la replicación viral en células cultivadas, técnica “docking” de alto rendimiento in silico, y selecciones basadas en fragmentos usando NMR y cristalografía de rayos X. Se están explorando distintas clases de inhibidores, tales como los basados en el sustrato, en el estado de transición y, también, los que no se basan en el sustrato. Los replicones de reporte basados en la fiebre amarilla o los clones infecciosos de dengue, han facilitado la tamización en cultivos celulares para selecciones primarias y secundarias (22, 23). Se pueden realizar pruebas preclínicas tempranas in vivo en ciertos modelos de ratón con infección por dengue. Por ejemplo, el tropismo tisular y celular del dengue en ratones AG129 (ratones de los 129 receptores de interferón  $\alpha\beta$  y  $\gamma$  carentes de fondo) es similar en los humanos (24, 25), y los ratones AG129 se están usando como el primer paso en las pruebas preclínicas de probables antivirales (26). También, se han propuesto métodos alternos, tales como interferir la replicación viral mediante oligómeros morfolidos fosforodiamidatos conjugados en péptidos (P-PMO) Peptide-conjugated Phosphorodiamidate Morpholino Oligomers, P-PMOs), los cuales son efectivos en cultivos celulares (27, 28). Se han reportado estudios iniciales sobre el uso de tales compuestos en ratones contra el relacionado virus del Nilo del oeste (29). Se ha investigado, en fase exploratoria, otras alternativas basadas en nucleótidos, incluyendo metodologías con ARNi (30). Además, se están considerando blancos celulares, con la idea de incorporar varios blancos en un compuesto para retardar la posible aparición de resistencia. Otro método es atacar las manifestaciones primordiales de la enfermedad. A medida que se entienda mejor el mecanismo de la forma grave del dengue, los modelos animales que reproducen manifestaciones específicas pueden ser útiles para probar los medicamentos contra el dengue. Por ejemplo, cuando se infecta con una cepa D2S10 de DEN-2, el ratón AG129 muestra un fenotipo de muerte temprana por extravasación de plasma (31). También, puede reproducir la amplificación dependiente de anticuerpos de la infección y la enfermedad (17), y, actualmente, se está usando para analizar compuestos que actúan sobre manifestaciones de la enfermedad, como la extravasación de plasma.

### 6.3.3 Retos

Existen muchos requisitos para un medicamento contra el dengue (cuadro 6.2). El mínimo perfil del producto en cuestión incluye: administración oral, dosis en una sola toma diaria, estabilidad ante el calor y la humedad, vida útil prolongada, y un costo bajo razonable de los insumos y la fácil administración permitan que un precio final razonable (18). Con respecto a la eficacia clínica, el medicamento debe ser activo contra todos los serotipos, reducir los síntomas y reducir la incidencia de la enfermedad grave. Además, un medicamento seguro debe poderse evaluar para uso profiláctico y también pediátrico.

Cuadro 6.2 Reto de desarrollar una vacuna contra el dengue

Desarrollo
<ul style="list-style-type: none"><li>⟨ Existen varios blancos virales potenciales, de los cuales los más avanzados son la proteasa NS3/NS2B y la polimerasa NS5, se está trabajando en E, helicasa NS3 y metiltransferasa NS5.</li><li>⟨ Debe ser activa contra todos los serotipos.</li><li>⟨ Debe ser efectiva en infecciones de dengue, tanto primarias como secundarias.</li><li>⟨ Debe ser activa por vía oral, estable ante el calor y la humedad, tener una vida útil prolongada y tener costos de producción bajos/razonables.</li><li>⟨ ¿Exploración de blancos celulares?</li><li>⟨ Debe tener un buen perfil de seguridad, incluyendo pocos efectos secundarios o ninguno.</li><li>⟨ Debe ser útil en lactantes, niños y adultos.</li></ul>
Implementación
<ul style="list-style-type: none"><li>⟨ Necesidad de una herramienta diagnóstica rápida en el punto de atención para aplicar los antivirales en forma más efectiva.</li><li>⟨ Periodo de viremia corto</li><li>⟨ Posible desarrollo de resistencia: uso simultáneo de varios medicamentos para evitar esta eventualidad.</li><li>⟨ Debe estar probada en infecciones agudas de dengue y un ensayo profiláctico no es una opción.</li></ul>

### 6.3.4 Implementación

Uno de los mayores retos al probar antivirales es que, para que sea efectivo, probablemente el medicamento deba administrarse poco después del inicio de los síntomas. Sin embargo, la gran mayoría de los pacientes con dengue consultan tarde durante el curso de la enfermedad, tal vez al tercer o cuarto día de fiebre. Incluso durante los estudios clínicos, los pacientes no se presentan mucho antes al personal de estudio. En este sentido, una prueba de antivirales contra el dengue tendría que incluir pacientes que se presenten a centros de atención primaria, donde sería posible reclutarlos durante los primeros dos días después de la aparición de los síntomas, dado que hay mayor posibilidad de que la hospitalización ocurra en los días 3 o 4, o más tarde. Sin embargo, mientras más temprana sea la presentación de la fiebre, es menor la probabilidad de que el diagnóstico sea dengue. Aunque sería ideal un presunto diagnóstico de dengue antes del tratamiento en un estudio clínico, esto sería potencialmente problemático ya que requeriría pruebas rápidas de RT-PCR en o cerca del sitio del estudio. La disponibilidad de nuevos reactivos serológicos, como las pruebas de captura del antígeno NS1, podría posibilitar el diagnóstico temprano en el punto de atención. También sería ideal realizar pruebas para conocer las reacciones entre un medicamento anti-dengue y otros usados con frecuencia para tratar pacientes con dengue, por ejemplo, el paracetamol.

Es muy probable que se propusiera un ensayo multicéntrico de un probable medicamento antiviral contra el dengue, lo que plantearía una serie de problemas. Por ejemplo, se sabe que el tratamiento hospitalario del dengue tiene un efecto importante en el resultado de la enfermedad, y la forma en que los médicos prácticos tratan los casos de dengue varía tanto dentro como entre las instituciones. Además, a menudo resulta difícil –aunque no imposible– lograr que los médicos documenten detalladamente los parámetros y resultados en situaciones clínicas de mucha actividad, lo cual es definitivamente esencial en cualquier estudio. Un sólido diseño de estudio con un único protocolo seguido meticulosamente en todos los sitios resolvería el problema, pero no es un desafío fácil lograrlo.

En casi todos los países, la mayor carga del dengue se presenta en niños, aunque en algunas áreas los grupos de más edad también se afectan significativamente. La población objetivo para los medicamentos contra el dengue incluiría todos los grupos de edad, pero, debido a la naturaleza problemática de las pruebas clínicas en niños, sería mejor probar el medicamento primero en adultos (mayores de 15 años de edad).

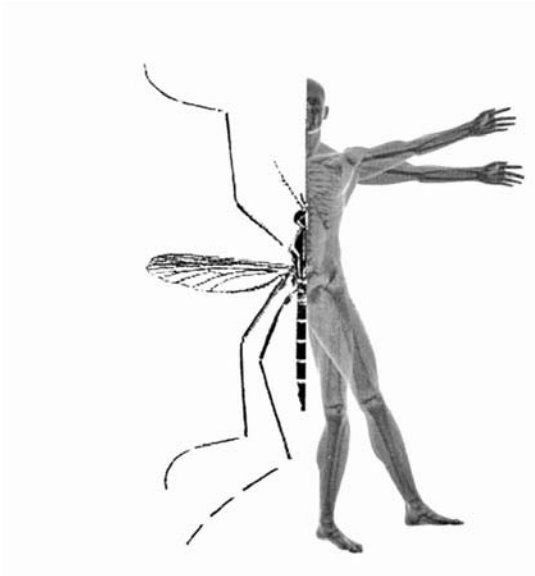
A pesar de que las vacunas y medicamentos contra el dengue representan importantes retos durante el desarrollo del producto y las pruebas de campo, son enormes los adelantos alcanzados recientemente en ambas áreas.

## 6.4 REFERENCIAS

1. Edelman R. Dengue vaccines approach the finish line. *Clinical Infectious Diseases*, 2007, 45(Suppl 1):S56–S60.
2. Guy B, Almond JW. Towards a dengue vaccine: progress to date and remaining challenges. *Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases*, 2008, 2–3:239–252.
3. Hombach J. Vaccines against dengue: a review of current candidate vaccines at advanced development stages. *Revista Panamericana de Salud Pública*, 2007, 21:254–260.
4. Whitehead SS et al. Prospects for a dengue virus vaccine. *Nature Reviews. Microbiology*, 2007, 5:518–528.
5. Anderson KB et al. Burden of symptomatic dengue infection in children at primary school in Thailand: a prospective study. *Lancet*, 2007, 369:1452–1459.
6. Clark DV. Economic impact of dengue fever/dengue hemorrhagic fever in Thailand at the family and population levels. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 2005, 72:786–791.
7. Halstead SB, Suaya JA, Shepard DS. The burden of dengue infection. *Lancet*, 2007, 369:1410–1411.

8. Shepard DS et al. Cost-effectiveness of a pediatric dengue vaccine. *Vaccine*, 2004, 22:1275–1280.
9. Hombach Jet al. Scientific consultation on immunological correlates of protection induced by dengue vaccines report from a meeting held at the World Health Organization 17-18 November 2005. *Vaccine*, 2007, 25:4130–4139.
10. Innis BL et al. Virulence of a live dengue virus vaccine candidate: a possible new marker of dengue virus attenuation. *Journal of Infectious Diseases*, 1998, 158:876–880.
11. Chanthavanich PC et al. Short report: immune response and occurrence of dengue infection in thai children three to eight years after vaccination with live attenuated tetravalent dengue vaccine. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 2006, 75:26–28.
12. Edelman R, Hombach J. Guidelines for the clinical evaluation of dengue vaccines in endemic areas: summary of a World Health Organization technical consultation. *Vaccine*, 2008, 26(33):4113–4119.
13. WHO. Vaccine introduction guidelines. Geneva, World Health Organization, 2007 (Document WHO/IVB/05.18).
14. Olsen DB et al. A 7-deaza-adenosine analog is a potent and selective inhibitor of hepatitis C virus replication with excellent pharmacokinetic properties. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2004, 48(10):3944–3953.
15. Goncalvez AP et al. Monoclonal antibody-mediated enhancement of dengue virus infection in vitro and in vivo and strategies for prevention. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2007, 104:9422–9427.
16. Halstead SB. In vivo enhancement of dengue virus infection in rhesus monkeys by passively transferred antibody. *Journal of Infectious Diseases*, 1979, 140:527–533.
17. Balsitis SJ, Harris E. Animal models of dengue virus infection: applications, insights, and frontiers. In: Hanley KA, Weaver SC, eds. *Frontiers in dengue virus research*. Norwich, Horizon Scientific Press, 2009 (in press).
18. Keller TH et al. Finding new medicines for flaviviral targets. *Novartis Foundation Symposium*, 2006, 277:102–114.
19. Johnston PA et al. HTS identifies novel and specific uncompetitive inhibitors of the two-component NS2B-NS3 proteinase of West Nile virus. *Assay and Drug Development Technologies*, 2007, 5(6):737–750.
20. Iuzhkov VB et al. Virtual screening and bioassay study of novel inhibitors for dengue virus mRNA cap (nucleoside-2'O)-methyltransferase. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 2007, 15:7795–7802.
21. Stiasny K, Kiermayr S, Heinz FX. Entry functions and antigenic structure of flavivirus envelope proteins. *Novartis Foundation Symposium*, 2006, 277:57–65.

22. Patkar CG, Kuhn RJ. Development of novel antivirals against flaviviruses. Novartis Foundation Symposium, 2006, 277:41-52.
23. Ng CY et al. Construction and characterization of a stable subgenomic dengue virus type 2 replicon system for antiviral compound and siRNA testing. Antiviral Research, 2007, 76(3):222-231.
24. Kyle JL, Beatty PR, Harris E. Dengue virus infects macrophages and dendritic cells in a mouse model of infection. Journal of Infectious Diseases, 2007, 195:1808-1817.
25. Balsitis SJ et al. Tropism of dengue virus in mice and humans defined by viral nonstructural protein 3-specific immunostaining. American Journal of Tropical Medicine and Hygiene, 2009, 80(3):416-424.
26. Schul W et al. A dengue fever viremia model in mice shows reduction in viral replication and suppression of the inflammatory response after treatment with antiviral drugs. Journal of Infectious Diseases, 2007, 195:665-674.
27. Holden KL et al. Inhibition of dengue virus translation and RNA synthesis by a morpholino oligomer to the top of the 3' stem-loop structure. Virology, 2006, 344:439-452.
28. Kinney RM et al. Inhibition of dengue virus serotypes 1 to 4 in vero cell cultures with morpholino oligomers. Journal of Virology, 2005, 79:5116-5128.
29. Deas TS et al. In vitro resistance selection and in vivo efficacy of morpholino oligomers against West Nile virus. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2007, 51:2470-2482.
30. Stein DA, Shi PY. Nucleic acid-based inhibition of flavivirus infections. Frontiers in Bioscience, 2008, 13:1385-1395.
31. Shresta S et al. A murine model for dengue lethal disease with increased vascular permeability. Journal of Virology, 2006, 80:10208-10217.



Esta Edición se terminó de imprimir en  
*Sistemas Gráficos "Color"*  
Telf. 2334614 (La Paz-Bolivia)  
en Noviembre de 2010  
Tiraje de 5.000 ejemplares







ISBN: 978-99954-792-1-3



9 789995 479213



Dengue, Chikungunya, Zika Virus Infection, Malaria and Malaria (HTM)  
World Health Organization  
Avenue Appia 20, 1211 Geneva 27, Switzerland  
Fax: +41 22 791 48 69  
[www.who.int/neglected\\_diseases/en](http://www.who.int/neglected_diseases/en)  
[neglected.diseases@who.int](mailto:neglected.diseases@who.int)

20, Avenue Appia  
1211 Geneva 27  
Switzerland  
Fax: +41 22 791 48 54  
[www.who.int/tdr](http://www.who.int/tdr)  
[tdr@who.int](mailto:tdr@who.int)

Programa Regional de Dengue  
Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial  
de la Salud  
San José, Costa Rica



La traducción y la impresión fue financiada en parte  
por la cooperación italiana