

Artículo

Unidad de Cuidados Intermedios. Hospital “Calixto García”

Dengue: un problema siempre emergente

*Dra. Lilia Ma. Ortega González*¹

Resumen

El síndrome del dengue se ha reportado en África Tropical, Australia, Pacífico Occidental, Sudeste de Asia, algunas zonas de las costas del Mediterráneo en Europa y en el continente americano. Se trata de una enfermedad infecciosa aguda, transmitida a través de la picadura de mosquito del género Aedes (aegypti y albopictus). El ciclo de transmisión incluye hombre enfermo-mosquito-hombre susceptible. La dinámica de transmisión del virus está determinada por la interacción entre el ambiente, el agente, la población huésped y el vector. A través de métodos serológicos se distinguen 4 serotipos (Dengue 1, 2, 3 y 4). La infección por un serotipo produce inmunidad homóloga de por vida. Se manifiesta de 2 formas clínicas: dengue clásico (D) y dengue hemorrágico/síndrome de shock por dengue (DH/SCD). Esta infección se caracteriza por un amplio espectro clínico que varía desde formas de infección asintomática o fiebre indiferenciada hasta las formas graves de hemorragia y shock. El DH/SCD es el resultado de una respuesta inmunológica previa del dengue por primoinfección, sometido a una infección secundaria por otro serotipo. El diagnóstico se lleva a cabo a través de técnicas de aislamiento e identificación del virus, técnicas serológicas y técnicas de biología molecular. No existe tratamiento antiviral específico. El manejo de la enfermedad es sintomático por lo que el objetivo fundamental a cumplir está en la prevención mediante el control del vector.

En la actualidad, a los países llamados del tercer mundo se le ha impuesto un modelo socioeconómico que ha traído como consecuencia la aparición de enfermedades infecciosas conocidas hoy como emergentes y reemergentes. Las enfermedades emergentes son aquellas descubiertas en los últimos años, que causan problemas de salud local o internacionalmente por medio de infección.^{1,2} Entre ellas las más importantes y relevantes

¹ Especialista de I Grado en Medicina Interna. Máster en Infectología y Medicina Tropical.

son el SIDA, las fiebres hemorrágicas como el Ebola, las nuevas formas del cólera, la enfermedad de los legionarios, la enfermedad de Lyme, el síndrome pulmonar por hantavirus, los brotes agudos causados por la *E. coli* enterohemorrágica y la variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jacob asociada con la encefalopatía espongiiforme bovina, descubierta en Inglaterra a finales de los 80.²

Por otro lado, las enfermedades reemergentes se refieren a las entidades que se consideran controladas o en proceso de eliminación, que resurgen y en muchas ocasiones lo hacen en condiciones epidémicas. Tal es el caso de la tuberculosis, el cólera, el Tor, la peste, el dengue y algunas enfermedades inmunoprevenibles como la difteria y la poliomielitis.

El dengue constituye una de las enfermedades de mayor repercusión en todos los países donde se presenta. El dengue clásico, junto con sus formas más graves: el dengue hemorrágico/Síndrome de *shock* por dengue (DH/SCD) constituyen un serio problema de salud para muchos países de América y puede afectar negativamente a las economías nacionales de la región ya que estas epidemias originan altos costos de hospitalización, asistencia a enfermos y campañas de emergencias para el control de vectores.³⁻⁶

Por la importancia de esta enfermedad realizamos una revisión del tema con el objetivo de actualizar algunos aspectos de la misma y contribuir así, a mejorar la capacidad del sistema a todos los niveles en la prevención y el manejo de este serio problema de salud.

Antecedentes y situación actual

En el decenio de 1950-1960, el éxito espectacular de las campañas para eliminar la fiebre amarilla urbana mediante la erradicación de *Aedes aegypti*, logró también reducir en forma significativa la transmisión de la Fiebre por Dengue. A medida que se deterioraron las campañas de erradicación de *Aedes aegypti* durante las décadas siguientes (1970-1980), se produce proliferación del mosquito y propagación del mismo por casi toda América.^{7,8}

En la década de los 80, Perú, Ecuador, Brasil, Paraguay y Bolivia, sufrieron brotes explosivos, sin embargo, lo más alarmante no lo constituye su propagación sino que el dengue ha logrado introducirse en el Continente con sus formas más graves: dengue hemorrágico y el síndrome de *shock* del dengue (DH/SCD). En 1981, Cuba sufrió el brote más grave jamás registrado en la región; fueron notificados 344 203 casos de dengue y de DH, incluidos 10 312 casos graves con 158 defunciones.³ Venezuela, sufrió el segundo brote de importancia en 1989-1990, con 5 990 casos de DH y 70 defunciones.^{1,7}

Si bien el dengue y el dengue hemorrágico han tenido un alcance mundial, su surgimiento como importante problema de salud pública ha sido muy notable en las Américas, donde desde 1989 a 1993 el número de casos aumentó 60 veces en comparación con el quinquenio anterior.^{7,9,10} Hoy se ha tornado hiperendémico en muchos países de las zonas tropicales del continente americano, en los últimos 10 años se han presentado epidemias importantes en países de la región, después de un período de más de 50 años, en los cuales la enfermedad estuvo casi ausente. En la actualidad, la enfermedad se extiende también a muchos países tropicales de Asia y África, en muchos de los cuales mantiene un comportamiento endémico.

Es de vital importancia conocer que el dengue es básicamente un problema de saneamiento doméstico, con poco o ningún gasto los miembros de cada núcleo familiar pueden eliminar fácilmente el problema con los medios físicos y sin utilización de productos químicos. Lo que ha representado una difícil tarea ha sido la manera de transferir a la comunidad la responsabilidad, la capacidad y la motivación para prevenir y controlar el dengue.

Virus del dengue

El virus del dengue pertenece a la familia *Flaviviridae* y a través de métodos serológicos se pueden distinguir 4 serotipos (dengues tipo 1, 2, 3 y 4). La infección del hombre por un serotipo produce inmunidad homóloga de por vida, mientras que la inmunidad heteróloga a otros serotipos es por un período menor de 6 meses.^{9,11,12} En varios países se ha observado la circulación simultánea de los serotipos 1, 2 y 4 durante varios años lo que pone a estos en grave riesgo de DH epidémico.

Los estudios moleculares acerca de la secuencia de nucleótidos de los genomas virales del dengue permiten clasificar el agente desde el punto de vista genotípico. Se conoce que en las Américas están circulando un grupo genotípico del virus dengue 1 y dos del virus dengue 2.¹² La importancia clínica de la infección humana debida a estos genotipos no es conocida actualmente pero resulta útil para comprender la epidemiología de los virus de dengue.

Epidemiología

Se trata de una enfermedad de transmisión vectorial. El *Aedes aegypti* constituye el vector principal de esta enfermedad. Es un mosquito esencialmente doméstico de aguas limpias, un vector diurno y antropofílico. El virus del dengue persiste en la naturaleza mediante el ciclo de transmisión humano *hombre-mosquito-hombre*, aunque existe un ciclo selvático.^{1-3,13-16} Luego de la ingestión de sangre infestada, el mosquito puede transmitir el agente después de un período de 8 a 12 días de incubación extrínseca. Puede ocurrir la transmisión mecánica cuando se interrumpe la alimentación y el mosquito se alimenta de inmediato de un hospedero susceptible cercano. Los huevos son muy resistentes a la desecación. El *Aedes albopictus*, ahora presente en las Américas, es un vector de mantenimiento del dengue en Asia, pero hasta el presente no constituye el vector de transmisión de esta enfermedad en las Américas. En la actualidad se desconoce la importancia epidemiológica de la transmisión transovárica del virus del dengue en el mosquito *Aedes aegypti*.

La distribución geográfica del *Aedes aegypti* abarca una extensa franja tropical y subtropical, entre New York, toda América hasta Argentina, y cubre la mayor parte de África, Medio Oriente, Sudeste asiático, norte de Australia, e incluso algunas zonas de Europa.

Los factores de riesgo en la aparición y distribución de la enfermedad se agrupan en:

- Ambientales.
- Del agente.
- De la población susceptible.
- Del vector.

Los macrofactores determinantes de la transmisión del dengue son los factores de riesgo ambientales y sociales,⁷ los cuales pueden dividirse de la forma siguiente:

- Ambientales
 - Latitud: 35° N a 35° S.
 - Altitud: 2 200 m.

- Temperatura: 15-40°C.
- Humedad relativa: de moderada a alta.
- Sociales
 - Densidad de la población: de moderada a alta.
 - Viviendas (tejidos de alambre inadecuados, desagües obstruidos con desechos).
 - Aprovechamiento de agua: agua almacenada por más de 7 días, ausencia de abastecimiento de agua corriente individual, disponibilidad intermitente y uso de depósitos destapados.
 - Recolección de desechos sólidos.
 - Estado socioeconómico.
 - Períodos inactivos en la casa durante el día.
 - Creencias y conocimientos sobre el dengue.

Los microfactores determinantes de la transmisión son aquellos factores de riesgo del huésped, el agente y el vector.⁷

- Factores del huésped
 - Sexo.
 - Edad.
 - Grado de inmunidad.
 - Condiciones de salud específicas.
 - Ocupación.
- Factores del agente
 - Cepas y nivel de viremia.
- Factores del vector
 - Abundancia y focos de proliferación del mosquito.
 - Densidad de hembras adultas.
 - Edad de las hembras.
 - Frecuencia de alimentación.
 - Preferencia de huéspedes.
 - Disponibilidad de huéspedes.
 - Susceptibilidad innata a la infección.

Es improbable la disponibilidad de una vacuna efectiva contra los 4 serotipos de Dengue en los próximos 10 años.

Factores de riesgo de la aparición de DH/SCD

Los factores de riesgo responsables de la enfermedad grave conocida por dengue no están esclarecidos hasta la fecha. Existen varias hipótesis aunque la mayoría son objeto de controversia.

Se ha observado que infecciones sucesivas por diferentes serotipos de dengue están fuertemente relacionadas con el DH/SCD en Tailandia y Cuba.^{7,17,18} Aunque en algunos brotes se han producido casos de enfermedad hemorrágica grave, a veces seguida de *shock* y muerte, después de una infección primaria. La virulencia del agente es un factor

determinante en la forma de manifestación de la enfermedad, se ha sugerido que algunas cepas del virus pueden producir enfermedad hemorrágica. La intensidad y circulación simultánea de varios serotipos del virus se consideran factores de riesgo para el desarrollo de DH y SCD.

Los estudios realizados demuestran mayor frecuencia de la enfermedad grave en niños que en adultos, en las mujeres que en los varones, y en los niños bien nutridos que en los malnutridos. Otros trabajos revelan que el DH/SCD es más común en los blancos que en los negros, y también entre personas con enfermedades crónicas como asma, diabetes mellitus y anemia drepanocítica.

Etiopatogenia

La hipótesis más aceptada en el mundo es la teoría de la infección secuencial, desarrollada por *Halstead*,¹⁹⁻²¹ en que se considera que el desarrollo del FHD/SCD es el resultado de una respuesta inmunológica previa con el virus del dengue, sometido a una nueva infección por un serotipo diferente al que se había expuesto. Se incluyen, los menores de 1 año de edad con infección primaria nacidos de una madre portadora con experiencia inmunológica con dengue, los cuales portan anticuerpos transferidos por vía transplacentaria. En estas situaciones, la presencia de anticuerpos heterotípicos en la circulación, promovería la formación de complejos inmunes (antígeno anticuerpo) que al unirse a los receptores Fc de la membrana celular, facilitaría la penetración y multiplicación viral en el interior de los fagocitos mononucleares (fenómeno “amplificación dependiente de anticuerpo”). De este modo, infecta mayor cantidad de células y por un mecanismo aún no conocido, habría liberación transitoria de mediadores químicos responsables del aumento de la permeabilidad vascular, lo cual genera salida de plasma hacia el espacio extravascular, con un cuadro de hipovolemia, hemoconcentración y *shock*; además de alteraciones de la hemostasia con trombocitopenia, trastornos de la coagulación y en algunos casos coagulación intravascular diseminada. En este tipo de infección se han encontrado niveles elevados de interleuquina 2 (IL 2) e interferón gamma lo que evidencia la activación de los linfocitos T.

La inmunopatogenia de DH/SCD está muy relacionada con la respuesta de linfocitos T, lo que tiene lugar en los 2 tipos de dengue pero con niveles de activación mayor en el DH/SCD. También se han encontrado niveles elevados de interleuquina 6 y TNF α ; este último tiene acción antiviral al proteger al huésped del daño celular, pero se ha demostrado su capacidad de aumentar la permeabilidad vascular pulmonar y su participación en la interacción de células inflamatorias y endoteliales.

Tanto los efectores inmunes humorales como celulares, parecen estar estrechamente relacionados con una respuesta secundaria por activación cruzada, responsable de las manifestaciones del DH/SCD. En resumen, la respuesta inmune a una infección primaria por un determinado serotipo, origina anticuerpos (Acs) neutralizantes para virus homólogos; que protegen al individuo a largo plazo. Pero, produce Acs a niveles subneutralizantes para serotipos heterólogos, responsables del efecto amplificador, todo lo que trae consigo que en una infección secundaria por un serotipo diferente se favorezca la diseminación de las células infectadas por todos los tejidos dando lugar a un aumento de la permeabilidad vascular, trastornos hemorrágicos y choque. En la fecha actual se acepta, por la mayoría de los autores, que el DH/SCD responde a un mecanismo multifactorial donde están presentes factores inherentes al virus y factores que dependen de la respuesta inmune del hospedero.

Presentación de la enfermedad

El dengue se manifiesta como una enfermedad infecciosa aguda, caracterizada por un amplio espectro de manifestaciones clínicas que oscilan desde formas asintomáticas, fiebre indiferenciada hasta formas graves con hemorragia y *shock*²²⁻²⁵ (Fig.).

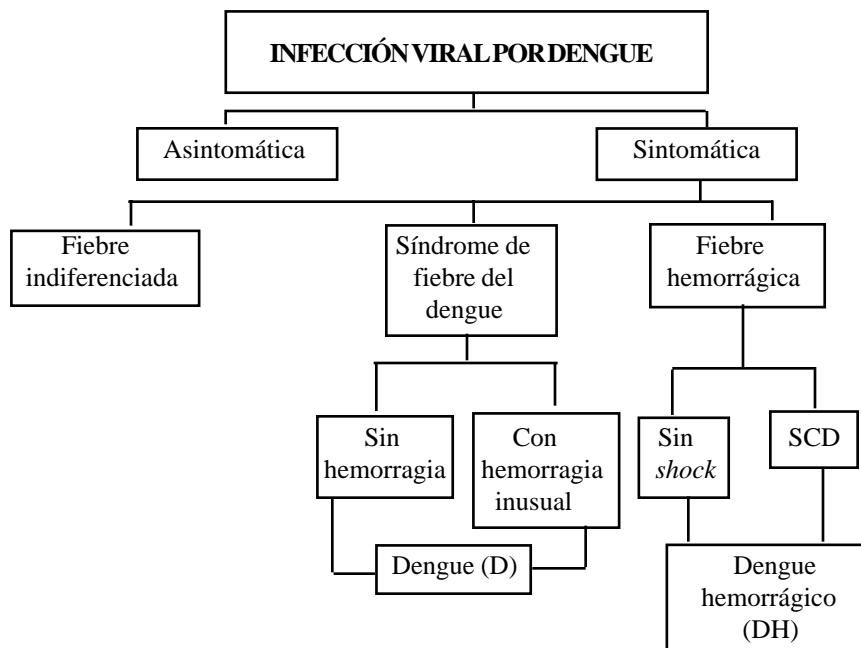


FIG. Manifestaciones del síndrome de dengue

Los casos de dengue se pueden agrupar en 2 categorías:

1. Dengue clásico (D).
2. Fiebre hemorrágica o dengue hemorrágico/Síndrome de *shock* del dengue (DH/SCD).

Dengue

Las infecciones virales por dengue causan un amplio espectro de manifestaciones clínicas que varían desde el proceso asintomático a la fiebre indiferenciada o dengue clásico, y de éste a la fiebre hemorrágica.

El período de incubación oscila entre 5 y 8 días. Las características clínicas dependen de la edad del paciente. Los lactantes y preescolares pueden sufrir una enfermedad febril indiferenciada con erupción maculopapular. Los niños mayores y los adultos pueden tener

una enfermedad febril leve o bien la clásica enfermedad incapacitante de inicio abrupto con fiebre alta, cefalea intensa, dolor retroorbital, dolores musculares y articulares así como erupción cutánea. Las hemorragias de la piel con prueba del torniquete positiva, petequia o ambas no son raras. Es frecuente la leucopenia y en ocasiones se observa trombocitopenia. La tasa de mortalidad es baja.

Muchas epidemias de fiebre por dengue se asocian con las complicaciones hemorrágicas siguientes: epistaxis, hemorragia gingival, hematuria, hipermenorrea y hemorragia gastrointestinal. Raramente estas son causas de hemorragias graves que lleven a la muerte. Es importante diferenciar los casos de dengue con hemorragia inusual del dengue hemorrágico.

En resumen, la fiebre por dengue se caracteriza por:

Fiebre de 2 o más días con:

1. Cefalea o dolor retroocular.
2. Mialgias/artralgias.
3. Exantema (rash fino troncular).
4. Algún sangramiento.

Dengue hemorrágico (DH)

La enfermedad se presenta en un amplio espectro, caracterizado por:

1. Fiebre
2. Manifestaciones hemorrágicas.
 - Prueba del torniquete positiva.
 - Petequias o equimosis.
 - Hemorragia gastrointestinal o algún otro sangramiento.
3. Trombocitopenia ($< 100\,000 \times \text{mm}^3$).
4. Extravasación de plasma.
 - Hemoconcentración (Hto $> 20\%$).
 - Derrame pleural, ascitis o hipoproteinemia.
3. Hepatomegalia.
4. *Shock*.

Dengue hemorrágico sin shock

Las manifestaciones clínicas son semejantes a las del dengue clásico, es decir, fiebre alta, vómitos, cefalea, artralgias, mialgias, anorexia, etc. La epigastralgia, la sensibilidad en el reborde costal derecho y el dolor abdominal son comunes. La temperatura es alta del 2do. al 7mo. día y posteriormente baja a nivel normal o subnormal, en ocasiones sube a 40°C o más y puede acompañarse de convulsiones febriles.

La manifestación hemorrágica más común es una prueba del torniquete positiva. En muchos casos se encuentran hemorragias en sitios de venipunción. En la etapa inicial

podemos ver petequias finas diseminadas por las extremidades, axila, cara y paladar blando. Puede verse erupción maculopapular al principio y al final de la enfermedad. Las epistaxis y la hemorragia gingival son poco frecuentes. Puede existir hepatomegalia de 2 a 4 cm, dolorosa a la palpación. La esplenomegalia es infrecuente en lactantes, pero a veces se encuentra marcado aumento del bazo en la radiografía. Después de esta etapa viene la rápida recuperación que puede ser espontánea o seguida del tratamiento adecuado con fluidos (líquidos y electrolitos).

Síndrome de shock del dengue (SCD)

El estado del paciente, en los casos graves, se deteriora pocos días después del comienzo de la fiebre, aproximadamente entre el 3ro. y 5to. día con el descenso de la fiebre, aparecen signos de insuficiencia circulatoria: la piel se torna fría, a menudo hay cianosis, pulso débil y rápido, el paciente puede presentar letargo, inquietud, y luego entra en la etapa de *shock*.^{26,27}

El *shock* se caracteriza por pulso acelerado y débil, reducción de la presión del pulso (20 mmHg o 2,7 kPa o inferior) o hipotensión marcada con piel fría, húmeda y agitación. Estos pacientes están en peligro de muerte si no se les administra enseguida el tratamiento adecuado. La mayoría de los casos se mantienen conscientes casi hasta la etapa final. La duración del *shock* es corta, el paciente puede morir de 12 a 24 h o recuperarse con rapidez después del tratamiento. El *shock* no corregido puede llevar a la acidosis metabólica, hemorragia grave del aparato digestivo o cualquier otro órgano con un pronóstico desfavorable. Puede aparecer también encefalopatía por alteraciones metabólicas y electrolíticas.

La convalecencia en el DH con o sin *shock* suele ser corta, aún en casos de *shock* profundo. Una vez corregido éste los pacientes se recuperan entre 48 a 72 h. En la convalecencia es común la bradicardia o las arritmias sinusales y una característica erupción petequeal por dengue.

En resumen el SCD se presenta de la forma siguiente:

0 - 48 h.

- Fiebre.
- Cefalea.
- Artralgia/mialgias.
- Dolor retroorbitario.
- Exantema.
- Discreto dolor abdominal.

2do. - 3er. día del inicio de los síntomas

- Petequias.
- Epistaxis.
- Gingivohemorragias.
- Hematemesis.

Etapa crítica (3er. - 5to. día en el niño y 3er. - 6to. día en el adulto)

- Descenso de la fiebre.
- Dolor abdominal intenso (por derrame retroperitoneal).
- Derrame pleural.

- Ascitis.
- Vómitos frecuentes.
- Elevación del Hto.

Signos de alarma³

1. Dolor abdominal intenso o mantenido.
2. Vómitos frecuentes y abundantes.
3. Descenso brusco de la temperatura.
4. Astenia marcada hasta lipotimias.
5. Irritabilidad o somnolencia.

Clasificación de la gravedad del dengue hemorrágico³

Grado I: Fiebre y síntomas generales inespecíficos. La única manifestación hemorrágica es una prueba del torniquete positiva.

Grado II: Hemorragia espontánea, además de las manifestaciones grado I, generalmente hemorragias cutáneas y/o en otra localización.

Grado III: Insuficiencia circulatoria pulso rápido y débil, estrechamiento de la presión del pulso (20 mmHg o menos) o hipotensión con piel húmeda fría y agitación.

Grado IV: Choque profundo con presión sanguínea y pulsos imperceptibles.

Diagnóstico de laboratorio del virus del dengue

Las principales técnicas de diagnóstico se dividen en 3 grupos.²⁸⁻³¹ Estos son:

I. Técnicas de aislamiento e identificación del virus

1. Sistemas biológicos

- Inoculación del ratón lactante por vía intracerebral.
- Inoculación en cultivos celulares de mamíferos: VERO (línea de riñón de mono verde), BHK₂₁ (línea de hámster recién nacido) y LLCMK₂ (línea de riñón de mono).
- Inoculación en tejidos celulares de mosquito: AP-61 (línea *Aedes pseudoscutellarisedes*), C6-36 (línea de *Aedes albopictus*) y TRA-284 (línea de *Toxorhynchites amboinensis*).
- Inoculación de mosquitos (intracerebral e intratorácica).

B) Métodos de identificación:

- IF, utilizando anticuerpos monoclonales específicos a cada uno de los 4 serotipos del dengue;
- Neutralización por reducción de placas.

II. Técnicas de diagnóstico serológico

- Inhibición de la hemoaglutinación.
- Fijación del complemento.
- Neutralización por reducción del número de placas.
- Inmunofluorescencia.

- Radioinmunoensayo.
- Ensayos inmunoenzimáticos (ELISA).
- ELISA de captura IgM.
- ELISA de inhibición.

III. Técnicas de biología molecular

- Fingerprinting.
- Reacción en cadena de polimerasa (RCP).
- Secuenciación de ácidos nucleicos.

A partir del 5to. día se pueden encontrar anticuerpos IgM contra el dengue que se mantienen elevados hasta finales de la 2da. semana (de 13 a 15 días). Posteriormente disminuyen desapareciendo después de 28 días. Los anticuerpos IgG comienzan a aumentar a partir del decimotercer día dejando inmunidad por años.

La detección de IgM para el diagnóstico de enfermedad aguda por el virus del dengue necesita 2 tomas de muestra una al 5to. día del comienzo de los síntomas y otra entre los 12 a 14 días.

El mayor grado de viremia tiene lugar entre los 2 días antes del comienzo de los síntomas hasta el 5to. día después, por lo que se puede realizar detección del virus a través de la prueba PCR.

Diagnóstico de dengue hemorrágico

La trombocitopenia y la hemoconcentración son los hallazgos característicos del DH. Por lo general después del 3er. día el recuento de plaquetas desciende a 100 000/mm.³ La hemoconcentración indica extravasación de plasma que se encuentra, incluso, en ausencia de choque. Sin embargo, es invariablemente grave en casos con choque. El aumento del Hto en un 20 % o más se considera prueba de aumento de la permeabilidad capilar y de la extravasación de plasma.

Los leucocitos pueden estar elevados ligeramente o existir leucopenia. Se observa linfocitosis al final de la etapa febril. Los estudios de coagulación muestran descenso del fibrinógeno, protrombina, factor VIII, XII y antitrombina III. En pacientes graves con seria disfunción hepática se observa reducción de los factores de la coagulación dependientes de la vitamina K (factores V, VII, IX y X).

Suele encontrarse hipoproteinemia, hiponatremia y niveles ligeramente elevados de aspartato aminotransferasa; es frecuente la acidosis metabólica. Los niveles de complemento sérico disminuyen.

La radiografía de tórax revela derrame pleural cuya magnitud guarda estrecha relación con la gravedad del caso (tabla).

Tratamiento

El tratamiento del dengue clásico es puramente sintomático además de observación estricta para el manejo de posibles complicaciones.

TABLA. Ultrasonografía

	No graves (%)	Graves (%)
Derrame pleural	30	95
Ascitis	31	5
Engrosamiento de la pared de la vesícula B	32	95
Hepatomegalia	49	56
Esplenomegalia	16	16
Aumento del páncreas	14	44
Colección retroperitoneal	-	77
Colección de líquido subcapsular (hepático y esplénico)	-	9

Los pacientes con dengue hemorrágico deben examinarse con cuidado en busca de signos de choque y coagulación vascular diseminada. El tratamiento es sintomático y es esencial la restitución adecuada y precoz de líquidos y electrolitos así como plasma en casos necesarios. Además, deben ser tratadas las complicaciones como la acidosis metabólica y la deshidratación. No existe tratamiento antiviral específico en la actualidad.

Prevención

El principal método profiláctico frente a esta infección consiste en el control de los mosquitos (*Aedes aegypti*). También pueden utilizarse los medios para evitar sus picaduras; éstas constituyen valiosas medidas preventivas contra todas las infecciones arbovíricas.

Por último el uso de cremas repelentes, mosquiteros y la ropa protectora son medidas individuales que disminuyen la posibilidad de recibir la picadura de un mosquito infectado.

Vacunas

Desafortunadamente, hasta la fecha no contamos con una vacuna específica que proteja contra la infección por el virus del dengue, que hoy representa la arbovirosis de mayor impacto sobre la salud a nivel mundial considerándose como prioritaria para el programa de vacunas y medicamentos de la OMS.

Hace más de 20 años se trabaja en la obtención de una vacuna contra los 4 serotipos de dengue. La formulación más adelantada está constituida por virus atenuados contra los 4 serotipos del virus, aún en fase de estudio de campo. Esta preparación involucra todos los riesgos que representa una vacuna viva atenuada.

Referencias bibliográficas

1. OPS/OMS. Casos de dengue en las Américas. Organización Panamericana de la Salud. Ref. HCT/CUB/ /TD 775-98.

2. OPS/OMS. Dengue en el Caribe. Organización Panamericana de la Salud. Ref. HCT/CUB/TDR 954-78.
3. WHO. Strengthening implementation of the Global Strategy for Dengue Fever/Dengue Hemorrhagic Fever Prevention and Control. WHO/CDS/DEN/IC/200.1. Geneva, 2000.
4. Jacobs M. Dengue: emergence as a global public health problem and prospects for control. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2000;94(1):7-8.
5. Isturiz RE, Gubler DJ, Brea del Castillo J. Dengue and dengue hemorrhagic fever in Latin America and the Caribbean. *Infect Dis Clin North Am* 2000;14(1):121-40.
6. CDC. Imported dengue—United States, 1997 and 1998. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2000 mar31;49(12):248-53.
7. OPS/OMS. Dengue y dengue hemorrágico en las Américas: guías para su prevención y control. Organización Panamericana de la Salud. Publicación Científica No. 548. Washington DC, 1995:109.
8. Castle T, Amador M, Rawlins S, Figueroa JP, Reiter P. Absence of impact of aerial malathion treatment on *Aedes aegypti* during a dengue outbreak in Kingston, Jamaica. *Rev Panam Salud Pública* 1999 Feb;5(2):100-5.
9. McBride WJ, Bielefeldt-Ohmann H. Dengue viral infections; pathogenesis and epidemiology. *Microbes Infect* 2000 July;2(9):1041-50.
10. Halstead SB. Is there an inapparent dengue explosion? *Lancet* 1999 Mar;353(9158):1100-1.
11. Fadilah SAW, Sahrir S, Raymond AA, Cheong SK, Aziz JA, Sivagengei K. Quantitation of T lymphocyte subsets helps to distinguish dengue hemorrhagic fever from classic dengue fever during the acute febrile stage. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1999 Dec;30(4):710-7.
12. Rosen L. Comments on the epidemiology, pathogenesis and control of dengue. *Med Trop (Mars)* 1999;59(4 Pt 2):495-8.
13. OMS. Dengue/dengue haemorrhagic fever. *Wkly Epidemiol Rec* 2000 Jun 16;75(24):193-6.
14. Guzmán Tirado MG, Kourí Flores G, Bravo González JR. Emergence of dengue hemorrhagic fever in the Americas. Reemergence of dengue. *Rev Cubana Med Trop* 1999 Jan-Apr;51(1):5-13.
15. Guzmán MG, Kourí G, Halstead SB. Do escape mutants explain rapid increases in dengue case-fatality rates within epidemics? *Lancet* 2000 May 7;355(9218):1902-3.
16. Nogueira RM, Miagostovich MP, Schatzmayr HG. Molecular epidemiology of dengue viruses in Brazil. *Cad Saude Publica* 2000 Jan-Mar;16(1):205-11.
17. Palmer CJ, Validum L, Vorndam VA, Clark GG, Validum C, Cummings R, Lindo JF, Ager AL, Cuadrado RR. Dengue in Guyana. *Lancet* 1999 Jul 24;354(9175):304.
18. Valdés L, Guzmán MG, Kourí G, Delgado J, Carbonell I, Cabrera MV, Rosario D, Vázquez S. Epidemiology of dengue and hemorrhagic dengue in Santiago, Cuba 1997. *Rev Panam Salud Pública* 1999 Jul;6(1):16-25.
19. Artimos de Oliveira S, Rodríguez CV, Camacho LA, Miagostovich MP, Araujo ES, Nogueira RM. Diagnosis of dengue infection by detecting specific immunoglobulin M antibodies in saliva samples. *J Virol Methods* 1999 Jan;77(1):81-6.
20. Palmer CJ, King SD, Cuadrado RR, Perez E, Baum M, Ager AL. Evaluation of the MRL diagnostics dengue fever virus IgM capture ELISA and the PanBio Rapid Immunochromatographic Test for diagnosis of dengue fever in Jamaica. *J Clin Microbiol* 1999 May;37(5):1600-1.
21. Velzing J, Groen J, Drouet MT, van Amerongen G, Copra C, Osterhaus AD, Deubel V. Induction of protective immunity against Dengue virus type 2: comparison of candidate live attenuated and recombinant vaccines. *Vaccine* 1999 Mar 17;17(11-12):1312-20.
22. Wali JP, Biswas A, Handa R, Aggarwal P, Wig N, Dwivedi SN. Dengue haemorrhagic fever in adults: a prospective study of 110 cases. *Trop Doct* 1999 Jan;29(1):27-30.
23. Vaughn DW, Nisalak A, Solomon T, Kalayanarooj S, Nguyen MD, Kneen R, Cuzzubbo A, Devine PL. Rapid serologic diagnosis of dengue virus infection using a commercial capture ELISA that distinguishes primary and secondary infections. *Am J Trop Med Hyg* 1999 Apr;60(4):693-8.
24. Esteva L, Vargas C. A model for dengue disease with variable human population. *J Math Biol* 1999 Mar;38(3):220-40.
25. Rigau-Pérez JG. Case definition for dengue hemorrhagic fever. *Pediatr Infect Dis J* 1999 Jan;18(1):80.
26. Kabra SK, Jain Y, Singhal T, Ratageri VH. Dengue hemorrhagic fever: clinical manifestations and management. *Indian J Pediatr* 1999 Jan-Feb;66(1):93-101.
27. From the Centers for Disease Control and Prevention. Imported dengue—United States, 1997 and 1998. *JAMA* 2000 Apr 19;283(15):1953-4.
28. Hirabayashi Y. Dengue fever: its virological and clinical aspects. *Ryoikibetsu Shokogun Shirizu* 1999;(23 Pt 1):145-9.
29. Gleeson F, McBride J, Norton R. Culture-amplified detection of dengue virus from serum in an outbreak of dengue fever. *J Med Virol* 1999 Feb;57(2):212-5.
30. Cuzzubbo AJ, Vaughn DW, Nisalak A, Solomon T, Kalayanarooj S, Aaskov J, Dung NM, Devine PL. Comparison of PanBio Dengue Duo IgM and IgG capture ELISA and venture technologies dengue IgM and IgG dot blot. *J Clin Virol* 2000 Apr;16(2):135-44.
31. Balmaseda A, Sandoval E, Pérez L, Gutiérrez CM, Harris E. Application of molecular typing techniques in the 1998 dengue epidemic in Nicaragua. *Am J Trop Med Hyg* 1999 Dec;61(6):893-7.