

## 2.1.2 Dengue

El dengue es una enfermedad febril aguda de origen vírico, un arbovirus de la familia Flaviviridae y género *Flavivirus*, responsable también de otras infecciones. El virus del dengue, un virus ARN<sup>1</sup>, es una partícula esférica de alrededor de 40-50 nanómetros de diámetro, formado por aproximadamente 11.000 pares de bases de longitud, el cual codifica tres proteínas estructurales (cápside, envoltura y pre-membrana) y siete no estructurales (NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B y NS5). Posee una envoltura de la que surgen unas finas proyecciones hacia la superficie que constituyen las proteínas estructurales de envoltura (E) y de membrana (M). El material genético está contenido dentro de una nucleocápside (C) poliédrica de aproximadamente 25-30 nm de diámetro. Entre la envoltura y la nucleocápside existe una bicapa lipídica, cuyos lípidos se cree que provienen de la membrana de la célula huésped.

El dengue es causado por cuatro serotipos del virus del dengue, DEN-1, DEN-2, DEN-3 y DEN-4, cada uno de ellos con propiedades antigénicas diferentes, pero capaces de producir el llamado dengue clásico. Los serotipos 1 y 2 fueron aislados por investigadores japoneses y norteamericanos de manera independiente: en primer lugar, los japoneses Susumu Hotta y Ren Kimura aislaron el DEN-1 de pacientes que enfermaron en la epidemia de Nagasaki de 1943; un año después, Albert B. Sabin y Walter Schlesinger aislaron el DEN-1 y DEN-2 en soldados norteamericanos infectados de Hawái, Calcuta y Nueva Guinea. Los virus de la India y Hawái, y una cepa de Nueva Guinea eran antigénicamente similares, pero otras tres cepas de Nueva Guinea parecieron ser diferentes, y fueron llamadas dengue 1 (DEN-1) y dengue 2 (DEN-2). Los serotipos DEN-3 y DEN-4 fueron aislados en pacientes que sufrieron dengue hemorrágico durante una epidemia ocurrida en Manila en el año 1956.

Estos cuatro virus son llamados serotipos porque cada uno tiene diferentes interacciones con los anticuerpos en suero de sangre humana. Los cuatro virus del dengue son similares, comparten aproximadamente el 65% de sus genomas, pero incluso en un único serotipo existe cierta variación genética. A pesar de estas variaciones, la infección con cada uno de los serotipos del dengue provoca la misma enfermedad y toda la gama de síntomas clínicos. El virus de tipo 2 es el más inmunogénico de los cuatro; es decir, que es capaz de inducir una respuesta inmunitaria específica. La infección con un tipo de virus provoca una inmunidad de por vida para este tipo, pero solamente efímera para el resto. Por tanto, la infección con diferentes tipos incrementa el riesgo de complicaciones severas.

En la década de 1970, los cuatro serotipos estaban presentes en el sudeste de Asia, y únicamente el DEN-1 y DEN-2 se encontraba en América Central y África. Actualmente, los cuatro serotipos del dengue circulan juntos en regiones tropicales y subtropicales de todo el mundo y comparten el mismo nicho geográfico y ecológico.

Se trata de una afección que se produce en las regiones tropicales y subtropicales de todo el mundo, especialmente entre los paralelos 40° N a 40° S. Es endémico en diversas zonas del sudeste asiático, incluyendo la India, y también norte, centro y sur de América, islas caribeñas, África central y occidental y norte de Australia.

---

<sup>1</sup> Un virus ARN es un virus que tiene ácido ribonucleico como material genético, o bien que lo necesita en su proceso de replicación.

El transmisor de esta enfermedad es fundamentalmente la hembra del mosquito *Aedes aegypti*, que se encuentra igualmente en las zonas tropicales y subtropicales del mundo entero, en general entre los 35° de latitud norte y 35° de latitud sur, y aunque esta especie se ha encontrado incluso en los 45° de latitud norte, las invasiones se producen únicamente durante el verano y los mosquitos no sobreviven al invierno<sup>2</sup>. La distribución de *A. aegypti* está igualmente limitada por la altitud: no se le encuentra generalmente por encima de los 1.000 metros, aunque se ha confirmado su presencia en la India a 2.121 metros, a 2.200 en Colombia, donde la temperatura media es de 17°C, y a 2.400 en Eritrea.

Como se ha reportado anteriormente, *A. aegypti* es uno de los mosquitos vectores más eficaces de diversos arbovirus, pues es muy antropofílico, especialmente adaptado para parasitar al hombre; vive en su íntima proximidad, a menudo en el interior de las viviendas, donde lo pica en diversas ocasiones antes de completar la oogénesis.

Algunas epidemias de dengue han sido atribuidas a otras especies, como *A. albopictus*<sup>3</sup>, *A. polynesiensis*, *A. furcifer*, *A. hebrideus*, *A. luteocephalus*, *A. niveus*, diversas especies del complejo *A. scutellaris*<sup>4</sup> y quizás otras más. Cada una de estas especies tiene su propia repartición geográfica pero son vectores epidémicos menos eficaces que *A. aegypti*. El reservorio del virus es el hombre, aunque en Malaysia y África occidental tal vez lo sean los monos.

Si la transmisión vertical, probablemente transovárica<sup>5</sup> del virus del dengue ha sido demostrada en laboratorio y raramente sobre el terreno, la importancia real de este fenómeno en la naturaleza no ha sido aún establecida. El hecho de que los huevos de *A. aegypti* puedan resistir largos periodos de desecación, sobrepasando en ocasiones un año, es un factor que complica aún más la erradicación de este vector. Cuando el mosquito ingiere el virus del dengue, que puede ser adquirido en una sola picada al absorber la sangre de una persona infectada, este se replica en su epitelio intestinal, ganglios nerviosos, cuerpo graso y glándulas salivales, donde llega al cabo de unos diez días, dependiendo de las condiciones ambientales, especialmente la temperatura. A partir de este momento, el mosquito permanece infectado durante toda su vida y el virus no parece tener ningún efecto perjudicial sobre él.

La transmisión del virus del dengue en el hombre infectado por los mosquitos que se alimentan de él, está determinado por la intensidad y duración de la viremia en el huésped. Las personas cuya viremia sea elevada, transmitirán una dosis infecciosa de virus más elevada al mosquito durante su ingestión de sangre, lo que comporta normalmente una infección a un mayor número de mosquitos.

---

<sup>2</sup> Cabe recordar que *A. aegypti*, originario de Etiopía, su territorio natural, ha colonizado muchas regiones que no le eran propias y llegó a Brasil a través de los numerosos esclavos transportados hacia el continente americano. Este mosquito es también, como se ha visto anteriormente, el transmisor de la fiebre amarilla.

<sup>3</sup> El mosquito *A. albopictus*, vector competente de al menos veintidós arbovirus, notablemente el dengue para los cuatro serotipos, es originalmente indígena del sudeste de Asia, las islas del Pacífico Oeste y del océano Índico, y se ha expandido en las últimas décadas por África, el Próximo Oriente, Europa y América. *A. albopictus* puede ser incriminado inequívocamente como vector del dengue cuando la transmisión ocurre en ausencia de *A. aegypti* o de cualquier otro vector potencial, y en el sudeste de Asia juega un papel importante pues sirve principalmente como vector de mantenimiento del dengue en las zonas rurales.

<sup>4</sup> Algunos datos sugieren la posible participación de mosquitos del género *Culex*.

<sup>5</sup> Transferencia de patógenos a las generaciones sucesivas a través de la invasión del ovario y de la infección del óvulo.

El virus del dengue también puede transmitirse a través de productos sanguíneos infectados y por medio de la donación de órganos. En países como Singapur, donde el dengue es endémico, se estima que el riesgo de contraerlo en una transfusión sanguínea es del 1,6-6 por 10.000. También ha sido reportada la transmisión vertical, de madre a hijo, a lo largo del embarazo o durante el parto.

Las medidas de lucha contra el mosquito residen principalmente en la aplicación de insecticidas, y es indispensable llevar un control periódico sobre la sensibilidad de los mosquitos a los insecticidas más usados. La resistencia al DDT, por ejemplo, puede predisponer resistencia a los piretroides, ya que ambos tienen el mismo canal de acción y los dos han sido asociados con mutaciones en el gen *kdr* (*knockdown resistance* en inglés) de *A. aegypti*. En consecuencia, en países como Tailandia, donde los piretroides se utilizan cada vez más en lugar de los organofosforados, es probable que la resistencia a aquellos aparezca más pronto.

Este fenómeno refuerza la importancia de realizar pruebas de sensibilidad rutinarias a intervalos regulares durante todos los programas de control. Actualmente, los insecticidas seleccionados para la lucha contra estos mosquitos son los organofosforados como fenitrotión, malatión y metil pirimifós, y los piretroides como bioresmetrina, ciflutrina, cipermetrina, cifenotrina, d, d trans-cifenotrina, deltametrina, d-fenotrin, etofenprox, lambda cialotrina, permetrina y resmetrina.

Los repelentes deben ser administrados siguiendo las instrucciones del envase y pueden ser aplicados directamente a la piel o a la ropa. Los más usados son los que contienen DEET (N,N-dietil-meta-toluamida), IR3535 (etil butilacetilaminopropionato) o KBR3023, conocido como Icaridina o Picaridina (ácido piperidincarboxílico, hidroxietil o metilpropilester). La ropa que reduce al mínimo la exposición de piel durante las horas diurnas en que estos mosquitos están más activos proporciona cierta protección, y es especialmente indicada cuando se producen los brotes epidémicos.

En los países tropicales o incluso en las regiones que están exentas de este vector, la vigilancia contra la infestación reviste una importancia capital, y es vital el control en puertos, aeropuertos y otros puntos de entrada, así como los cementerios<sup>6</sup> y principalmente las instalaciones de almacenamiento, reparación o recambio de neumáticos, los cuales pueden recibir material usado proveniente de regiones infestadas y servir de vía de entrada a los mosquitos.

### Dengue clásico y dengue grave o hemorrágico

La infección de dengue es una enfermedad sistémica y dinámica, con un amplio espectro clínico que incluye manifestaciones severas y no severas. Típicamente, la mayoría de personas infectadas son asintomáticas o subclínicas, alrededor del 80%, o sólo tienen síntomas leves, como fiebre sin complicaciones. En otros casos, alrededor del 5%, padecen una enfermedad más grave, conocida como dengue hemorrágico, pero sólo peligra su vida en un pequeño porcentaje, aproximadamente el 1%.

En 2008, un grupo de expertos reunidos en Ginebra sugirió que el dengue sintomático debía estar agrupado en tres categorías: fiebre indiferenciada, fiebre de dengue (DF) y fiebre de dengue hemorrágico (DHF); y esta última, a su vez, dividida en cuatro grados de severidad, el III y el IV definidos por el síndrome de shock del dengue (DSC). Esta clasificación es actualmente la más utilizada por la mayoría de países, a pesar de que existen muchos informes que advierten sobre la dificultad de su uso.

---

<sup>6</sup> Los recipientes con flores artificiales o naturales constituyen un excelente lugar para la cría de *Aedes*.

Tras el periodo de incubación<sup>7</sup>, que puede durar entre 4-11 días, la enfermedad, que se alarga alrededor de 5-7 días, se inicia de manera abrupta y es seguida por tres fases: febril, crítica y recuperación.

### *1. Fase febril*

El dengue, en su forma clásica (DF), se inicia de forma repentina, con fuerte fiebre, a menudo superior a los 40°C, que suele durar entre 2-7 días, acompañado de rubor facial, cefaleas severas, dolores intensos en articulaciones (artralgia) y músculos (mialgia), dolores retro-orbitales (detrás de los ojos), náuseas y vómitos; garganta, faringe y conjuntiva enrojecida; tos seca, anorexia y alteraciones del aparato gastrointestinal<sup>8</sup>. Habitualmente se constata disminución del número de leucocitos (leucopenia) y de plaquetas (trombopenia); y a menudo, tras unos pocos días de fiebre, el hígado se presenta hinchado.

Pueden ocurrir hemorragias leves con petequias y membranas mucosas sangrantes, en nariz y encías. También puede darse sangrado vaginal masivo en mujeres en edad fértil y sangrados gastrointestinales, aunque no son comunes. También aparece un exantema rubeoliforme, la típica erupción cutánea de color rojo brillante, llamada petequia, que suele producirse en el 50-80% de los pacientes con síntomas, a partir del primer o segundo día de enfermedad. Estas petequias, pequeñas manchas rojas que no desaparecen al presionar la piel, son causadas por la rotura de los capilares y suelen aparecer en las extremidades inferiores y el tórax, desde donde se extiende hasta abarcar la mayor parte del cuerpo.

El dengue afecta en mayor medida a niños<sup>9</sup>, adolescentes y adultos jóvenes. Los lactantes y niños pequeños pueden estar afectados por una enfermedad febril indiferenciada, a menudo acompañada de una erupción máculo-papulosa<sup>10</sup>. Los niños de mayor edad y los adultos presentan un síndrome febril benigno, o bien la enfermedad incapacitante clásica. En este estadio leve, la recuperación del paciente puede acompañarse de fatiga y depresión duradera, en particular en el caso de adultos.

### *2. Fase crítica*

Cada uno de los serotipos del virus puede causar la gama completa de la enfermedad, y se cree que la infección primaria, producida por uno de ellos, induce a una inmunidad para el resto de la vida sobre este serotipo. Sin embargo, los individuos que lo han adquirido sólo están protegidos para el resto de serotipos durante un corto periodo de tiempo, dos o tres meses. Pasado este plazo ya no se tiene más protección, y si se sufre

---

<sup>7</sup> Tiempo que pasa entre la exposición a la enfermedad y la aparición de los síntomas.

<sup>8</sup> En esta primera fase febril puede ser difícil distinguir el dengue clínico de otras enfermedades de distinto origen pero con sintomatología parecida.

<sup>9</sup> En contraste con muchas otras infecciones, es más frecuente en aquellos niños que están relativamente bien alimentados.

<sup>10</sup> Con frecuencia, los niños experimentan síntomas similares a los del resfriado común y la gastroenteritis, con vómitos y diarreas. A pesar que tienen un mayor riesgo de complicaciones graves, los síntomas iniciales son generalmente leves, incluyendo fiebre.

una infección secundaria puede contraerse el llamado dengue grave o hemorrágico<sup>11</sup> (DH), aunque se desconoce exactamente por qué razón aumenta el riesgo<sup>12</sup>.

En Cuba y Tailandia se realizaron estudios seroepidemiológicos que sugirieron el rol del heterotipo secundario como riesgo de contraer el dengue severo, aunque existe poca información sobre casos graves asociados a infecciones primarias, y el tiempo de intervalo entre infecciones y la secuencia viral particular puede ser igualmente importante. El dengue grave también es observado con regularidad en infecciones primarias en niños nacidos de madres inmunes a alguno de los serotipos.

En el caso del hombre, cada uno de los cuatro serotipos del virus del dengue ha sido asociado al dengue clásico y al dengue hemorrágico. Estudios llevados a cabo en Cuba y en Tailandia revelaron una asociación muy neta entre la infección debida al DEN-2 y al dengue hemorrágico, pero tras las epidemias de Indonesia (1976-1978), Malasia (1980-1982), Tailandia (1983) y Tahití (1989-1990), el serotipo dominante en los casos graves fue DEN-3. Tras los episodios epidémicos de México (1984), Puerto Rico (1986) y El Salvador (1989), el serotipo aislado con mayor frecuencia fue DEN-4.

Además de la infección secundaria, los factores de riesgo individual o la genética del propio individuo son los que determinan la severidad de la enfermedad, como la edad, raza, sexo, índice de masa corporal, carga viral, respuesta inmune, y posiblemente enfermedades crónicas como asma bronquial, diabetes mellitus (aumento de los niveles de glucosa en sangre) y drepanocitosis o anemia falciforme y favismo o déficit genético en G6PSD (glucosa-6-fosfato deshidrogenasa), estas dos últimas comunes entre la población africana, como se verá posteriormente en el capítulo dedicado a la malaria.

El dengue grave se reconoce por cuatro grandes manifestaciones clínicas: 1. Fuerte fiebre acompañada de síntomas generales no específicos, con hemorragia y fragilidad cutánea a los traumatismos<sup>13</sup>; 2. Sangrados espontáneos, generalmente bajo la forma de hemorragias cutáneas y de otros tipos, como epistaxis (sangrado en fosas nasales), sangrado gingival, sangrado intestinal<sup>14</sup>, hematuria (sangre en orina) y menorragia (hemorragia intensa durante periodo menstrual), a menudo acompañadas de hepatomegalia<sup>15</sup>; 3. Fracaso circulatorio atestiguado por un pulso rápido y débil, hipotensión, piel fría y húmeda y agitación; 4. Shock profundo con tensión arterial y pulso imperceptible (Grados III y IV).

Los niños afectados de dengue hemorrágico presentan a menudo, durante 2-7 días, una elevación importante de la temperatura por encima de los 39°C, a veces 40-41°C (hiperpirexia), y puede comportar convulsiones febriles, sobre todo en el caso de

---

<sup>11</sup> El dengue hemorrágico fue identificado por primera vez en Filipinas en el año 1953. La etiología de este síndrome fue asociada al virus del dengue en 1956, cuando se aislaron en los enfermos los serotipos DEN-2, DEN-3 y DEN-4.

<sup>12</sup> Por ejemplo, el dengue hemorrágico podría producirse en alguien que hubiera estado expuesto previamente al DEN-1 y luego contrajera el serotipo DEN-2 o DEN-3; o bien, en alguien expuesto al DEN-3 y que luego adquiriera el DEN-2.

<sup>13</sup> También puede aparecer trombopenia (disminución de la cantidad de plaquetas), moderada o acentuada, con hemoconcentración simultánea, lo cual distinguiría los Grados I y II del dengue clásico y del dengue hemorrágico.

<sup>14</sup> En una epidemia ocurrida en Taiwan y causada por DEN-1, fue demostrado que las hemorragias intestinales severas podían producirse en enfermos que padecían úlcera gastro-duodenal preexistente.

<sup>15</sup> El hígado es generalmente palpable a principios de la fase febril. Su talla es variable y puede alcanzar entre 2-4 cm. por debajo del reborde costal; sin embargo, no hay ninguna correlación entre la talla del hígado y la gravedad de la enfermedad, aunque la hepatomegalia es más frecuente en caso de shock.

lactantes<sup>16</sup>. Presentan rojez del rostro y otros síntomas generales no específicos que recuerdan al dengue clásico: anorexia, vómitos<sup>17</sup>, cefaleas, dolores musculares, óseos y articulares. Algunos enfermos se quejan de dolor de garganta y el examen clínico puede revelar una faringe congestiva, aunque la rinitis y la tos son raras.

Al cabo de los 2-7 días de fiebre, esta desciende rápidamente y la temperatura cae a 37,5°C-38°C, o menos, y permanece en este nivel durante aproximadamente los días 3º-7º de la enfermedad, cuando aumenta la permeabilidad capilar y se incrementan los niveles de hematocrito, marcando así el inicio de la fase crítica.

El paciente transpira abundantemente, se muestra agitado, las extremidades están frías, manchadas y congestionadas, y se queja a menudo de dolores abdominales; se observa frecuentemente una cianosis circumbucal y se aprecian ligeras modificaciones de pulso y tensión arterial. En los casos menos graves, estos cambios reflejan problemas circulatorios benignos y pasajeros, debidos a una pérdida plasmática poco importante. La mayoría de enfermos se restablecen espontáneamente o después de administrarles soluciones electrolíticas durante un corto periodo de tiempo.

En el periodo clínicamente significativo que determina la gravedad de la enfermedad en los casos de dengue hemorrágico, se observa una progresiva leucopenia (disminución del número de leucocitos) seguida de un rápido decrecimiento del índice plaquetario, un derrame seroso o una hipoproteinemia (disminución de la concentración de proteína en sangre).

Este cuadro clínico precede usualmente a un fuerte aumento de la permeabilidad vascular que conduce a pérdida plasmática, que puede producirse durante 24-48 horas y que en los casos graves puede alcanzar más del 20% del volumen plasmático<sup>18</sup>. En este punto, cuando el volumen de plasma perdido es crítico, sobrevendrá el llamado estado de shock hipovolémico del dengue (DSC), lo cual suele producirse entre el 4º-5º día de la enfermedad. De todas maneras, no será necesario hospitalizar todos los casos presumibles de dengue hemorrágico, pues únicamente un tercio de ellos presentará estado de shock<sup>19</sup>; debe tenerse en cuenta que la tasa de letalidad del dengue, en general, es muy baja, alrededor del 1%.

La pérdida plasmática requiere un goteo continuado de líquidos intravenosos; pero su administración debe ser interrumpida cuando el hematocrito baja alrededor del 40% y los signos vitales son estables. Una diuresis satisfactoria es el signo de un volumen suficiente de líquido circulante.

---

<sup>16</sup> En el curso de la fase febril existe riesgo de convulsiones, de manera que están indicados los antipiréticos, en particular en el caso de enfermos con antecedentes. Se recomienda paracetamol para bajar la fiebre, en las dosis siguientes: <1 año, 60 mg/dosis; 1-3 años, 60-120 mg/dosis; 3-6 años, 120 mg/dosis; 6-12 años, 240 mg/dosis. Se debe administrar una dosis cuando la temperatura supera los 39°C, pero sin exceder 6 dosis por cada 24 horas.

<sup>17</sup> La fuerte fiebre, la anorexia y los vómitos pueden comportar sed y deshidratación, de manera que los afectados deben beber en abundancia, preferentemente soluciones hidratantes o zumos de fruta.

<sup>18</sup> Algunos pacientes evolucionan hacia la fase crítica con pérdida de plasma sin haberse producido un descenso de fiebre.

<sup>19</sup> La asociación constante entre una caída del número de plaquetas y el aumento del hematocrito es un indicador importante de la aparición del estado de shock. Se aconseja igualmente a los familiares que se ocupan del enfermo que estén atentos a todo signo de deterioro del estado general, o a cualquier signo que anuncie este estado, como agitación o letargo, dolor abdominal agudo, enfriamiento de las extremidades, congestión de la piel u oliguria (disminución de la producción de orina).

En general, no es necesario proseguir la administración de líquidos más de 48 horas después de la aparición del estado de shock, pues podría producirse una reabsorción del plasma perdido por extravasación y originar en algunos casos hipervolemia, edema pulmonar o insuficiencia cardiaca.

Durante la etapa inicial del shock, el mecanismo de compensación que mantiene una presión sistólica arterial normal también produce taquicardia y vasoconstricción periférica con perfusión reducida en la piel, provocando frío en las extremidades. La presión diastólica se eleva y la presión del pulso se reduce a medida que aumenta la resistencia vascular periférica; finalmente, existe una descompensación y ambas presiones desaparecen bruscamente<sup>20</sup>.

El shock prolongado provoca un deterioro orgánico progresivo y una coagulación intravascular diseminada, una evolución clínica extremadamente difícil; y esto a su vez determina una severa hemorragia que provoca la reducción del hematocrito y que aumente la cantidad total de glóbulos<sup>21</sup>.

Los pacientes en estado de shock suelen permanecer conscientes y lúcidos; esta situación dura poco tiempo y el enfermo muere a las 12-24 horas siguientes, o se restablece rápidamente si se produce una reposición vascular<sup>22</sup>. Además, aunque no se produzca una pérdida evidente de plasma que conduzca al shock, pueden desarrollarse graves deterioros de órganos, como hepatitis grave, encefalitis y miocarditis.

El dengue con estado de shock se produce con una frecuencia más elevada en los dos grupos inmunológicamente definidos, los niños que sufrieron un dengue anterior y los lactantes que recibieron tasas de anticuerpos anti-dengue maternos fuertemente disminuidos.

### Fase de recuperación

En los pacientes que sobreviven a las 24-48 horas de la fase crítica, se produce una reabsorción gradual del fluido extravascular (48-72 horas después). El estado general mejora, regresa el apetito, se reducen los síntomas gastrointestinales, se estabiliza el estado hemodinámico y se normaliza la diuresis. En algunos casos puede presentarse prurito generalizado, y en esta etapa son comunes la bradicardia (descenso del ritmo cardiaco) y los cambios electrocardiográficos.

---

<sup>20</sup> Es considerado que el paciente sufre shock si la presión del pulso, la diferencia entre las presiones diastólicas y sistólicas es menor o igual a 20 mm Hg en niños, o si tiene signos de pobre perfusión capilar (extremidades frías, retardo en el repleto capilar o pulso rápido). En adultos, la presión por debajo o igual a los 20 mm Hg puede indicar shock severo. La hipotensión es usualmente asociada a un shock prolongado, y a menudo se complica con una hemorragia mayor.

<sup>21</sup> Estos pacientes pueden sufrir coagulaciones anormales, aunque no son suficientes para provocar una hemorragia mayor. Cuando esta ocurre, casi siempre está asociada a un shock profundo, en combinación con trombocitopenia, hipoxia y acidosis metabólica. La hemorragia masiva puede ocurrir sin shock prolongado si se ha tomado ácido acetilsalicílico (aspirina), ibuprofeno o corticosteroides.

<sup>22</sup> La determinación del grupo sanguíneo y la búsqueda de sangre compatible debe ser efectuada sistemáticamente para todo sujeto en estado de shock, aunque la transfusión sólo está indicada en casos de sangrado importante. Hay que tener presente que en una hemoconcentración puede ser difícil evidenciar las hemorragias internas, pero la caída del hematocrito, sin mejora clínica a pesar de la administración de líquidos en cantidad suficiente, será el signo de una hemorragia interna importante.

En estos casos se transfundirá preferiblemente sangre fresca, cuyo volumen no debe exceder la concentración globular normal. El shock severo se acompaña usualmente por coagulación intravascular diseminada grave, la cual puede jugar un papel importante en la aparición de una hemorragia masiva y shock fatal.

El hematocrito se estabiliza o puede ser más bajo debido al efecto de dilución del líquido reabsorbido. Por lo general, el número de glóbulos blancos aumenta poco después de desaparecer la fiebre, pero la recuperación plaquetaria es típicamente posterior. Como se ha comentado anteriormente, si se han administrado excesivos líquidos intravenosos puede darse una ascitis masiva (presencia de líquido seroso) y dificultad respiratoria debido al derrame pleural.

Actualmente, no existe tratamiento específico para el dengue ni vacuna que proteja contra la infección. Durante más de setenta años se ha intentado obtener una vacuna segura e inmunogénica contra el dengue. Los primeros esfuerzos en el desarrollo de vacunas contra esta enfermedad comenzaron en 1898, durante el período de ocupación de las Filipinas por parte de Estados Unidos, cuando el dengue era una causa importante de bajas y pérdidas económicas debidas a la hospitalización de sus soldados<sup>23</sup>.

Las primeras tentativas documentadas para desarrollar vacunas inactivadas y atenuadas con bilis de buey fueron llevadas a cabo en 1927 en el Instituto Pasteur de Atenas durante la epidemia de dengue que tuvo lugar en Grecia durante aquel año. Sin embargo, los preparados perdían su poder inmunizante quince minutos después de su preparación y por tanto no eran efectivos. Entre 1928-1930 se probaron en Estados Unidos vacunas inactivadas con suspensiones salinas de mosquitos *A. aegypti* infectados, macerados y tratados con formalina y calor, pero tampoco ofrecieron el resultado esperado.

Más tarde, durante la Segunda Guerra Mundial, los estragos causados por el dengue entre las tropas japonesas y estadounidenses en las selvas tropicales del sur del Pacífico, atrajo el interés en desarrollar vacunas que pudieran prevenir la enfermedad tanto en Asia como en Estados Unidos, pero no se consiguió encontrar el remedio eficaz. Algunos de los obstáculos a los que se han enfrentado los investigadores son la falta de un modelo animal que desarrolle la enfermedad igual que el humano y que sirva para poder evaluar la protección<sup>24</sup>, y la dificultad en lograr una respuesta balanceada de inmunogenicidad a los cuatro serotipos; es decir, una vacuna tetravalente.

Además, la vacuna contra el dengue debería tener otras características muy concretas: tener un buen perfil de seguridad, esquema de inmunización corto (por ejemplo una o dos dosis de vacuna a intervalos breves) que hiciera práctica su utilización, incluso para el control de brotes; ofrecer una protección duradera, ser de fácil aplicación, transporte y almacenamiento; accesibilidad en costos para su implementación y sustentabilidad en calendarios nacionales de vacunación.

Por otro lado, y como la enfermedad puede ser más severa en niños, la vacuna no debería producir interferencia inmunológica con otras vacunas administradas en edades pediátricas.

De todas maneras, los grandes costes que supone la enfermedad para el sector público y privado ha demostrado el potencial de rentabilidad que conseguiría una vacuna contra el dengue. Por este motivo, y en los últimos años, a pesar del reto formidable que supone el desarrollo de una vacuna efectiva, el interés de investigadores, organismos financieros, políticos y fabricantes de medicamentos ha aumentado considerablemente y

---

<sup>23</sup> Entre 1902 y 1924 fueron ingresados en hospitales de Filipinas, debido al dengue, 26.511 soldados norteamericanos, un 10% de todo el contingente, con una media de 1.153 ingresos anuales.

<sup>24</sup> El virus del dengue puede ser transmitido por los mosquitos y replicarse en primates no humanos, como monos o chimpancés. Sin embargo, a diferencia de los humanos, estos no manifiestan formas clínicas de la infección.



se llevan a cabo ensayos clínicos eficaces, de manera que es posible que se obtenga una vacuna de dengue de primera generación en los próximos cuatro o cinco años. Además, existen otros candidatos que se encuentran en etapas anteriores de evaluación y podrían convertirse en una segunda generación de vacunas.