

Dengue: novedades mundiales sobre brotes epidémicos, detección y vacunación

<https://www.medscape.org/anthology/dengue-spanish>

ANTOLOGÍA CLÍNICA DE MEDSCAPE

Dengue: novedades mundiales sobre brotes epidémicos, detección y vacunación

Parte 1. Dengue: ¿qué hemos aprendido de los últimos brotes epidémicos?

Dra. Rosana Richtmann

Una enfermedad complicada y cada vez más frecuente

A pesar de los importantes avances en salud pública y el control de la mayoría de las enfermedades infecciosas, el dengue sigue siendo un adversario difícil de batir para los profesionales sanitarios de muchas zonas del mundo. La prevención, el diagnóstico y el tratamiento del dengue son más complejos que los de la mayor parte de las enfermedades infecciosas que solemos ver en la práctica clínica. En consecuencia, la incidencia del dengue en el mundo ha aumentado rápidamente en las últimas décadas.

La magnitud del problema es difícil de cuantificar y, si se cuantifica, es difícil de interpretar. Se calcula que, cada año, presentan enfermedades clínicamente evidentes derivadas de la infección por el virus del dengue unos 100 millones de personas, de las cuales mueren 20 000^{1,2}. Muchos países notifican más de 1 millón de casos al año (figura 1)³. Además, se calcula que casi 4000 millones de personas de 128 países están en riesgo de contraer el dengue⁴.

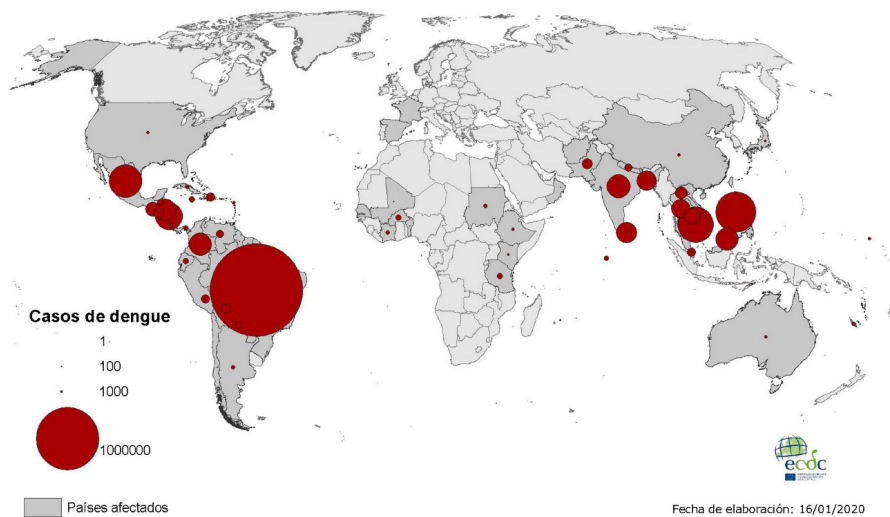


Figura 1. Distribución geográfica de los casos de dengue notificados (2019)³

La infección arboviral que se propaga con más rapidez

Lo que más preocupa de la incidencia real del dengue es la *velocidad* a la que parece aumentar. El número de casos de dengue notificados a la OMS se ha multiplicado aproximadamente por 6 en solo 6 años, entre 2010 y 2016⁵. Aunque este drástico incremento del número de casos se explica, en parte, por el aumento de la notificación de casos, una gran parte puede atribuirse a que ha aumentado la transmisión del virus. En 2019, por ejemplo, se notificaron 3,1 millones de casos sospechosos y confirmados en la región americana durante 2019. Además, las epidemias recientes nos han demostrado que los aumentos repentinos de la incidencia del dengue son difíciles de predecir y que probablemente son influidos por distintos factores.

Obstáculo núm. 1: el dengue es la infección vírica que los mosquitos transmiten con más frecuencia

Uno de los factores por los que el dengue es tan difícil de controlar es la abundante población de vectores que hay en el mundo. El virus del dengue lo transmiten los mosquitos hembra, predominantemente los *Aedes aegypti*, pero también los *Aedes albopictus*. Estos mosquitos están presentes en grandes cantidades en la mayor parte del mundo. El *Aedes aegypti* ha evolucionado en el tiempo y ahora es capaz de alimentarse y reproducirse en zonas urbanas. Los mosquitos hembra, que son los principales agentes transmisores del dengue y otras enfermedades, suelen picar a varias personas cada vez que se alimentan.

La amenaza para los países con climas más templados

La función del *Aedes albopictus* como vector secundario no es un tema menor. La capacidad de esta especie para hibernar y refugiarse en microhábitats le permite tolerar temperaturas bajo cero. En consecuencia, el *Aedes albopictus* se ha propagado a América del Norte y Europa, principalmente a través del comercio internacional de llantas usadas y otros bienes¹.

En los últimos años, ha aumentado la preocupación por la propagación de enfermedades transmitidas por vectores, entre las que se incluye el dengue, a climas más templados⁶. Se prevé que la distribución geográfica del dengue continúe expandiéndose a medida que el cambio climático facilite el aumento de las poblaciones de mosquitos en zonas de bajo riesgo o exentas de dengue de Asia, Europa, América del Norte y Australia⁷.

Obstáculo núm. 2: el dengue no es solo un virus

Otro factor por el que el dengue es tan difícil de controlar es la propia naturaleza del virus. Se distinguen 4 serotipos del virus del dengue: DEN-1, DEN-2, DEN-3 y DEN-4. En la década de 1970, a pesar de que en el sudeste asiático estaban presentes los 4 serotipos, los únicos serotipos detectados en América Central y África fueron el DEN-1 y el DEN-2⁸. Sin embargo, en la actualidad, los 4 serotipos circulan de forma simultánea en regiones tropicales y subtropicales del mundo.

Los 4 serotipos repercuten considerablemente en la inmunidad. Aunque la recuperación tras la infección por uno de estos serotipos confiere inmunidad de por vida frente a ese serotipo en particular, la inmunidad frente a los otros serotipos es parcial y temporal. De hecho, la infección posterior por otro serotipo aumenta el riesgo de que la enfermedad sea más grave.

Obstáculo núm. 3: el dengue es difícil de diagnosticar

Muchos de los infectados por el dengue no presentan signos ni síntomas o estos son leves. Sin embargo, alrededor de 1 de cada 4 infectados presenta los síntomas de la enfermedad. En estos casos, varían enormemente tanto el cuadro clínico inicial como la gravedad de la enfermedad. El diagnóstico de los niños es aún más difícil y complejo⁵.

Signos y síntomas del dengue

Además de la variedad de cuadros clínicos iniciales y de gravedad, el diagnóstico del dengue se complica aún más por la superposición de los signos y síntomas característicos —similares a los de la gripe— con los de otras enfermedades víricas y parasitarias transmitidas por vectores habituales en las mismas regiones, por ejemplo, paludismo, chicungunya y zika. Por consiguiente, muchos casos de dengue se diagnostican incorrectamente⁹.

El síntoma más frecuente del dengue es la fiebre, a la que pueden acompañar náuseas, vómitos, erupción cutánea y dolor más o menos intenso (sobre todo, retroocular y en músculos, articulaciones o huesos). Estos signos y síntomas pueden ocurrir junto con signos de alarma de dengue grave, como dolor o hipersensibilidad abdominal, taquipnea, vómitos persistentes, hematemesis, epistaxis, hemorragia de encías, sangre en las heces, astenia, inquietud e irritabilidad¹⁰.

La versión grave del dengue puede implicar la presentación de hemorragias graves, insuficiencia orgánica y extravasación de plasma y puede causar la muerte en pocas horas. Debido al aumento de la incidencia de la infección por el virus del dengue, el dengue grave se ha convertido en una de las principales causas de hospitalización y muerte de niños y adultos en muchos países asiáticos y latinoamericanos⁵. Por lo tanto, el diagnóstico y el tratamiento rápidos son esenciales para los pacientes que presentan signos y síntomas de dengue, a fin de disminuir el riesgo de progresión a dengue grave.

Pruebas de diagnóstico del dengue

Hay varias pruebas para el diagnóstico del dengue y su selección depende del tiempo transcurrido desde el inicio de la fiebre¹¹. Durante los primeros 5 días de infección, cuando el paciente aún tiene fiebre, la infección por el virus del dengue puede diagnosticarse con las siguientes pruebas:

- aislamiento del virus,
- pruebas de amplificación de ácidos nucleicos, como la reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR),
- detección de antígenos víricos, como la proteína no estructural 1 (NS1) del dengue mediante:
 - enzoinmunoanálisis de adsorción (ELISA) o
 - pruebas de diagnóstico rápido.

Transcurridos aproximadamente los primeros 5 días, los anticuerpos específicos contra el dengue siguen presentes en la circulación sanguínea, a pesar de que los virus y antígenos del dengue desaparecen. Por consiguiente, en ese momento, deben hacerse pruebas serológicas para confirmar el diagnóstico. Sin embargo, las principales desventajas de las pruebas serológicas suelen ser las siguientes: no determinan el serotipo específico, son susceptibles a la reactividad cruzada con otros flavivirus y requieren muestras combinadas del periodo agudo y de convalecencia para las pruebas confirmatorias. La prueba de neutralización por reducción de placas (PNRP) suele ser superior a la detección de IgG por ELISA o a las pruebas de diagnóstico rápido, pero no resulta práctica para el diagnóstico habitual del dengue¹¹.

En la parte 2 de esta serie, *Pruebas de detección del dengue: ¿qué tenemos y qué tendremos?*, la Dra. Rosanna Peeling, de la Facultad de Salubridad y Medicina Tropical de Londres, analizará en mayor profundidad las pruebas de diagnóstico del dengue y de detección de exposición previa al virus.

Obstáculo núm. 4: no existe un tratamiento eficaz contra el dengue

La morbimortalidad de la infección por dengue puede reducirse mediante la detección precoz y la derivación de pacientes sintomáticos a centros capaces de usar un método adecuado para el abordaje de los casos, basado en una comprensión profunda de las complicaciones clínicas que se presentan durante las diferentes fases de la enfermedad. Sin embargo, no existe un tratamiento antiviral específico que haya demostrado su eficacia frente al dengue y, por tanto, el abordaje clínico se basa en el tratamiento sintomático.

Extravasación de plasma

En algunos pacientes, a medida que desaparece la fiebre por dengue, aparece el dengue grave. Este puede poner en riesgo la integridad de las paredes vasculares; la mayor preocupación es la extravasación de plasma de los vasos sanguíneos hacia los tejidos circundantes, que es la complicación más grave del dengue. En estos casos, deben administrarse líquidos y coloides isotónicos por vía intravenosa para rehidratar al paciente. Sin embargo, se ha de controlar estrictamente el volumen de infusión, así como las constantes vitales y el hematocrito, ya que la rehidratación excesiva puede provocar edema pulmonar e insuficiencia respiratoria¹².

Controlar el vector es útil, pero tiene sus limitaciones

Tener claramente identificado el vector al que atacar representa una oportunidad de reducir la propagación del dengue al minimizar las poblaciones de mosquitos y limitar la exposición. En consecuencia, el control de los vectores se ha convertido en la base de las estrategias de control del dengue: la Organización Mundial de la Salud ha declarado que “es fundamental adoptar medidas eficaces de control de vectores para disminuir la morbilidad atribuible al dengue y evitar que vuelva a aumentar”¹.

Reducción de las poblaciones de mosquitos por control de la fuente

El control de las poblaciones de vectores se ha centrado principalmente en la eliminación de lugares favorables para la eclosión de los huevos y el exterminio de las larvas acuáticas con insecticidas. Sin embargo, se ha demostrado que estos mosquitos pueden depositar huevos en distintos lugares, como las fosas sépticas y los surcos de los tejados. La situación se complica aún más con la aparición de resistencia a algunos insecticidas, sobre todo por parte de *Aedes aegypti* y, en menor medida, de *Aedes albopictus*. El control bien coordinado de la resistencia local es complejo y por ello no contamos con un panorama exacto de los patrones de resistencia dinámicos en todas las regiones afectadas¹³.

Nuevos métodos para el control de vectores

Un método innovador para controlar vectores consiste en la liberación de mosquitos machos genéticamente modificados que portan un gen letal dominante¹⁴. Aunque se ha demostrado que esta estrategia logra eliminar las poblaciones de mosquitos, esta intervención es de dudosa sustentabilidad¹⁵. Un método más prometedor implica la liberación de mosquitos infectados con la bacteria intracelular *Wolbachia*, capaz de propagarse rápidamente entre las poblaciones de mosquitos y suprimir la replicación del virus en este vector^{16,17}. Los primeros datos son alentadores y *Wolbachia* podría desempeñar una función importante en las estrategias de prevención y control del dengue a largo plazo¹⁸.

Aunque el control de vectores puede ser eficaz para reducir considerablemente la incidencia del dengue y de otras enfermedades transmitidas por los mosquitos, las epidemias recientes han demostrado que adoptar medidas de control de vectores una vez que se ha instalado la epidemia no da lugar a cambios significativos en la transmisión de la enfermedad. El control implica una intervención sostenida con métodos de vigilancia y evaluación adecuados¹. Además, el control de vectores por sí solo no puede contener esta enfermedad potencialmente mortal: la reducción de las poblaciones de mosquitos es una estrategia esencial, pero, en este momento, para la prevención del dengue es necesaria la vacunación de las personas adecuadas.

La vacunación confiere una protección eficaz

Actualmente, disponemos de una vacuna que confiere protección eficaz contra el dengue, cuyo uso está autorizado en la mayor parte de los países donde la enfermedad es endémica¹⁹. Esta vacuna es una herramienta importante para lograr el objetivo de reducir la morbimortalidad del dengue.

Dado que, por algunas regiones tropicales y subtropicales del mundo, circulan los 4 serotipos del virus del dengue y que la exposición a un serotipo no confiere inmunidad frente a los otros serotipos, es necesaria la vacunación contra los 4 serotipos para lograr una protección eficaz². La vacuna quimérica del virus de la fiebre amarilla y el virus del dengue (CYD) es una vacuna tetravalente en la que se reemplazaron genes no estructurales y genes estructurales de la envoltura de una cepa atenuada del virus de la fiebre amarilla por los genes correspondientes de los 4 serotipos del dengue²⁰.

Los resultados de varios estudios con la vacuna DENV-CYD indican que es capaz de brindar una protección eficaz frente a los 4 serotipos en determinadas personas de entre 9 y 45 años²⁰. Solo deben vacunarse los pacientes que hayan tenido una infección previa por dengue. Por lo tanto, en la mayor parte de los casos, debe confirmarse la infección previa mediante serotipado antes de vacunar.

En la parte 3 de esta serie, *La vacuna frente al dengue: cómo identificar a quiénes deben vacunarse*, el Dr. Hoe Nam Leong, del Hospital Mount Elizabeth Novena, de Singapur, analizará la vacunación frente al dengue y quiénes deben vacunarse.

Resumen: respuesta frente a lo aprendido

¿Qué hemos aprendido de los últimos brotes epidémicos de dengue? El dengue es una enfermedad de rápida propagación que pone en riesgo a unos 3900 millones de personas de 128 países. No va a desaparecer; de hecho, todos los modelos indican que seguirá creciendo y propagándose a otros países. La cuestión más importante de todo lo que hemos aprendido quizá sea que las epidemias y los cambios de incidencia del dengue son impredecibles. Evidentemente, cuando los expertos en salud pública advierten a los profesionales sanitarios del riesgo de aumento de los casos de dengue en cualquiera de nuestros países, tendemos, con razón, a estar muy atentos y a ser más proactivos. Sin embargo, vista la naturaleza impredecible del dengue, nuestros pacientes no pueden esperar a que nosotros recibamos esas advertencias.

La prevención es fundamental

Sabemos que el virus del dengue cuenta con muchísimos vectores y que la infección es difícil de diagnosticar y no tiene un tratamiento específico. También sabemos que la exposición a un serotipo del virus no confiere protección frente a los demás serotipos. Por lo tanto, evitar la infección es fundamental. Las medidas de control de vectores son, sin duda, una estrategia importante para reducir el número de casos de dengue y de otras enfermedades causadas por arbovirus, como zika y chikungunya. Sin embargo, los brotes recientes han demostrado que el control de vectores por sí solo no es suficiente para prevenir la enfermedad. Lo único que podemos hacer para proteger a nuestros pacientes es asegurarnos de que estén vacunados cuando es pertinente.

Dengue: novedades mundiales sobre brotes epidémicos, detección y vacunación

Pruebas de detección del dengue: ¿qué tenemos y qué tendremos?

Expositora

Rosanna Peeling

Profesora y directora

Investigación diagnóstica

Directora

Centro Internacional de Diagnóstico

London School of Hygiene and Tropical Medicine

Londres (Reino Unido)

Profesora Rosanna Peeling, PhD: Bienvenidos a este programa, en el que abordaremos las novedades mundiales sobre los brotes epidémicos, la detección y la vacunación frente al dengue. Soy Rosanna Peeling, profesora y directora de Investigación Diagnóstica en la Facultad de Salubridad y Medicina Tropical de Londres y directora del Centro Internacional de Diagnóstico. Este módulo en particular se centrará en las pruebas de detección del dengue, tanto las que existen como las que están en desarrollo.

Introducción

- Enfermedad de propagación rápida: de 50 a 100 millones de casos al año^[a].
- Existe una vacuna^[b,c].
- Los profesionales sanitarios deben estar preparados para hacer lo siguiente de forma oportuna:
 - diagnosticar a los pacientes con signos y síntomas,
 - examinar a los pacientes en riesgo buscando signos de infección previa, para poder vacunarlos y protegerlos frente al dengue grave.

a. OMS. Dengue prevention and control 2012-2020. b. Thomas, S.J. et al.: *Am J Prev Med.* 2015;49:S334-S344. c. Ficha técnica de DENGVAXIA® (CYD-TDV), 2018.

Como saben, el número de casos de dengue ha aumentado exponencialmente a más de un millón al año. En la actualidad se dispone de una vacuna, por lo que los profesionales sanitarios deben estar capacitados para diagnosticar correctamente a los pacientes con signos y síntomas indicativos de dengue y realizar pruebas de detección a los pacientes en riesgo para poder vacunarlos y protegerlos frente al dengue grave.

Diagnóstico precoz del dengue

El diagnóstico precoz disminuye el riesgo de contraer el dengue grave y reduce al mínimo la morbilidad.

Signos y síntomas del dengue: fiebre, náuseas, vómitos, erupción cutánea y dolores más o menos intensos^a.

Puede diagnosticarse de forma errónea, puesto que los signos y síntomas se superponen a los de otras enfermedades víricas y parasitarias transmitidas por vectores habituales en estas regiones, como paludismo, chicungunya y zika^b.



a. Sitio web de los CDC. Dengue symptoms and treatment 2019. b. Waggoner, J. J. et al.: *Clin Infect Dis*. 2016;63:1584-1590.

Antes de hablar de la vacunación y los análisis de detección previos a la vacunación, veamos cómo se diagnostica el dengue. El diagnóstico precoz del dengue tiene suma importancia para disminuir el riesgo de contraer dengue grave y reducir al mínimo la morbilidad.

Por lo general, el dengue cursa con signos y síntomas muy inespecíficos, como fiebre, náuseas, vómitos, erupciones cutáneas y dolores más o menos intensos. Estos son signos y síntomas que también suelen observarse en casos de paludismo, chicungunya y zika. Por consiguiente, es muy importante que los médicos reconozcan los primeros signos y realicen pruebas de diagnóstico para confirmar si el paciente tiene dengue.

Dengue grave

Dengue grave

- Extravasación de plasma que provoca hemorragia grave y choque; puede progresar a insuficiencia orgánica y, en algunos casos, a la muerte.

El tratamiento del dengue sintomático es complejo

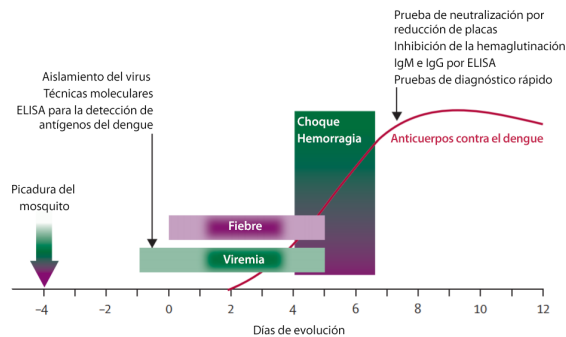
- Es necesario conocer las diferentes fases de la enfermedad.

OMS: Handbook for clinical management of dengue 2012. OPS: 2016 guideline for patient care in the Americas.

El cuadro clínico inicial del dengue grave es la extravasación de plasma, que podría provocar rápidamente una hemorragia grave y choque y progresar a insuficiencia orgánica y, en algunos casos, a la muerte. El tratamiento del dengue sintomático y el dengue grave puede ser bastante complejo y es necesario conocer las complicaciones clínicas que pueden producirse durante las diferentes fases de la enfermedad. La OMS ha publicado una serie de pautas pormenorizadas sobre el tratamiento del dengue y el dengue grave, que pueden consultarse en su sitio web.

Diagnóstico del dengue

Cronología de las respuestas virémica y serológica a la infección por virus del dengue y las diversas pruebas de diagnóstico que pueden usarse.



Halstead, S. B.: *Lancet* 2007;370:1644-1652

Contamos con distintas pruebas de diagnóstico, que pueden hacerse tanto al inicio de la enfermedad como más adelante, a fin de controlar el dengue o confirmar su diagnóstico. Los primeros días subsiguientes al inicio de la fiebre corresponden al periodo de viremia, en el que el paciente elimina una gran cantidad del virus. Pueden hacerse pruebas moleculares para detectar el ARN del virus del dengue, lo que resulta muy útil en los primeros tres a cinco días posteriores al inicio de la fiebre.

Pruebas de diagnóstico para pacientes sintomáticos

5 días o menos después del inicio de la fiebre:

- Detección del ARN vírico (RT-PCR).
- Detección del antígeno vírico (NS1).

5 días o más después del inicio de la fiebre:

- Detección de anticuerpos IgM como respuesta del huésped a la infección (los anticuerpos IgM pueden durar hasta 6 meses; un resultado positivo en la prueba de IgM es indicativo de infección reciente).
- Detección de anticuerpos IgG (los anticuerpos IgG persisten de por vida; un resultado positivo en la prueba de IgG es indicativo de infección previa).

Las pruebas de RT-PCR + IgM o NS1 + IgM permiten ampliar el margen de detección del dengue agudo a 10 días después del inicio de la fiebre.

Mardekian, S. K. et al.: *Biomed Res Int.* 2015;2015:834371.

Además, durante este periodo, pueden detectarse antígenos víricos, como la NS1, o proteína no estructural 1, que nos dan un margen más amplio para detectar el virus, puesto que los antígenos suelen permanecer más tiempo en la sangre de los pacientes con dengue. Cinco días después del inicio de la fiebre, el paciente comenzará a responder mediante la producción de anticuerpos IgM. Los anticuerpos IgM se detectan a partir de los cinco a siete días después del inicio de la fiebre y hasta aproximadamente cinco o seis meses después de ello. La detección de anticuerpos IgM como respuesta del huésped a la infección por el virus del dengue permite un diagnóstico presuntivo vista la permanencia prolongada de los anticuerpos en el paciente. Por tanto, la fiebre del paciente podría no estar relacionada con esta respuesta inmunitaria.

Hay otra forma de detectar la respuesta inmunitaria frente al dengue transcurrido el periodo de permanencia de los anticuerpos. Cuando los anticuerpos IgM comiencen a disminuir, habrá una elevada concentración de anticuerpos IgG, por lo que podremos obtener un resultado positivo para IgG. No obstante, estos anticuerpos persisten toda la vida y podrían ser indicativos de una infección previa, aunque también podrían estar asociados con una infección activa si se demuestra que el paciente tenía concentraciones de anticuerpos IgG muy bajas o nulas durante la fase aguda de la infección, que se cuadruplicaron durante la fase de convalecencia. Dado que estos anticuerpos persisten tanto tiempo, podemos incorporarlos a la estrategia de vacunación como una prueba de detección previa para las vacunas.

Vacuna tetravalente CYD

- La vacuna tetravalente CYD protege frente al dengue grave^[a-c].
- Solo deben vacunarse quienes hayan estado infectados previamente^[d].
 - Si se vacuna a una persona que nunca ha tenido el dengue, el sistema inmunitario dará por hecho que se trata de la primera infección^[e].
 - Cuando esa persona se infecte de forma natural, el riesgo de dengue grave será mayor que si no se hubiese vacunado^[e].

Solo deben vacunarse quienes hayan estado infectados previamente.

a. Capeding, M. R. *et al.*: *Lancet*. 2014;384:1358-1365. b. Hadinegoro, S. R. *et al.*: *N Eng J Med*. 2015;373:1195-1206. c. Villar, L. *et al.*: *N Eng J Med*. 2015;372:113-123. d. OMS. *Wkly Epidemiol Rec*. 2018;93:457-476. e. Sridhar, S. *et al.*: *N Eng J Med*. 2018;379:327-340.

Ahora bien, como dije, existe una vacuna. La vacuna tetravalente CYD protege frente al dengue grave, pero solo debe administrarse a personas que ya hayan tenido la infección. Si se vacuna a una persona que no haya tenido dengue, el sistema inmunitario daría por hecho que se trata de una primera infección por dengue. Si la persona se expusiera al dengue de forma natural tras la vacunación, sería mayor el riesgo de hospitalización por dengue debido a la vacuna.

Debe tenerse cuidado, pues la vacuna solo se ha de administrar a personas que hayan estado previamente infectadas por el dengue. ¿Y cómo sabemos si el paciente ha tenido dengue? Por los anticuerpos IgG que mencioné anteriormente.

Consideraciones prácticas para la detección

Descripción general de las pruebas de diagnóstico que podrían utilizarse para detectar el estado serológico		
Prueba	Ventajas	Desventajas
Prueba de neutralización por reducción de placas (PNRP)	La PNRP es muy específica, ya que detecta anticuerpos neutralizantes contra el dengue.	Es tediosa y costosa, requiere un alto grado de experiencia y se usa básicamente como herramienta de investigación.
IgG por ELISA	Implica la extracción de sangre venosa y el uso de equipos analíticos. El resultado tarda entre 2 y 3 horas, sin incluir el traslado de las muestras y la presentación de informes al médico; es económica.	Se realiza en el laboratorio y, por lo tanto, el paciente debe acudir a dos consultas, para la prueba y para la vacunación. Posible reactividad cruzada con otros virus.
PDR en el consultorio	Fáciles de usar: se pueden hacer en cualquier lugar con sangre obtenida mediante punción digital. Los resultados tardan entre 15 y 20 minutos. Son económicas.	Tienen una menor sensibilidad que la PNRP y el ELISA.

OMS: Background paper on dengue vaccines 2018.

En cuanto a las pruebas de detección, la prueba más específica que tenemos actualmente es una prueba de neutralización por reducción de placas. Sin embargo, esta prueba se usa solo a modo de investigación, pues lleva mucho tiempo, es muy costosa y solo en algunos países se puede llevar a cabo. También hay un análisis clínico de alto rendimiento, pero precisa una muestra de sangre venosa de la que se extrae el suero. Este requiere equipos analíticos y lleva unas dos o tres horas, lo que significa que los pacientes deben irse del consultorio después de extraerles la muestra de sangre y volver transcurridos uno o dos días para obtener los resultados antes de poder vacunarse en caso de ser positivos.

Por otro lado, disponemos de pruebas rápidas, que pueden hacerse en cualquier lugar, incluso en el consultorio. Para hacerlas, no se necesita a un técnico que extraiga la muestra de sangre venosa. Se puede utilizar una lanceta para pinchar el dedo y obtener una muestra de sangre entera, que se coloca directamente en el dispositivo de prueba rápida. Estas pruebas rápidas son muy similares a las pruebas de embarazo. Son muy sencillas de hacer. Cualquiera puede seguir las instrucciones y los resultados están disponibles en 15-20 minutos. Además, son relativamente económicas. Las pruebas rápidas tienen una sensibilidad levemente inferior a las pruebas de reducción de placas o el inmunoensayo del que les hablé, pero son muy prácticas porque son asequibles y las puede realizar cualquier persona en cualquier lugar.

Consideraciones finales

La disponibilidad de una "buena PDR" contra el dengue que pueda incorporarse a la estrategia de detección previa a la vacunación es un factor determinante para que muchos países consideren la implantación de un programa de vacunación frente al dengue.

Hay consenso sobre la necesidad de que las pruebas de detección previa a la vacunación sean muy específicas.

Las PDR con las que contamos actualmente suelen tener una sensibilidad baja.

Es necesario convocar a expertos, autoridades sanitarias y autoridades responsables de formular políticas para que se reúnan y evalúen los riesgos de resultados positivos falsos y negativos falsos y decidan hasta qué punto es suficiente lo bueno en materia de sensibilidad y especificidad.

La disponibilidad de una buena prueba de IgG contra el dengue que pueda incorporarse a la estrategia de detección previa a la vacunación es un factor determinante para que muchos países consideren la implantación de un programa de vacunación frente al dengue. Se comercializan varias pruebas de detección del dengue mediante IgG, ya sea solas o en combinación con pruebas de IgM. Lo que nos queda por determinar es qué se entiende por "bastante bueno" en lo que respecta a la prueba de detección previa a la vacunación frente al dengue. Los expertos están de acuerdo en que la especificidad debe ser muy elevada, pues existen anticuerpos contra el dengue que reaccionan de forma cruzada con virus de la familia del dengue, como los del zika y la fiebre amarilla. Es muy importante que estas pruebas de IgG solo detecten anticuerpos IgG contra el dengue y no otros anticuerpos. Otro factor que debe tenerse en cuenta es la sensibilidad de la prueba.

Las pruebas disponibles en el mercado presentan diferentes sensibilidades frente al método de referencia. Por tanto, ahora corresponde a la OMS convocar a expertos, autoridades sanitarias y autoridades responsables de formular políticas para evaluar los riesgos y los beneficios de esta prueba de IgG. ¿Cuáles son los riesgos de un resultado positivo falso? ¿Cuáles son los riesgos de un resultado negativo falso? Debemos evaluar todo esto frente a los beneficios de poder usar la prueba como requisito para la vacunación. Este consenso se publicará pronto. Luego, los países podrán comenzar a analizar las pruebas que existen en el mercado y considerar la adopción de algunas de ellas como parte de su estrategia de detección previa al programa de vacunación frente al dengue.

Gracias por participar en esta actividad.

Parte 2. Pruebas de detección del dengue: ¿qué tenemos y qué tendremos?

Rosanna Peeling, PhD

Introducción

El dengue es la infección por virus transmitidos por artrópodos (arbovirus) que más rápido se propaga, presentándose 50-100 millones de casos al año en todo el mundo¹. Actualmente, existe una vacuna¹⁹. En las zonas afectadas por el dengue, los profesionales sanitarios deben estar preparados para diagnosticar rápidamente a los pacientes con enfermedad sintomática, reducir el riesgo de progresión al dengue grave y examinar a los pacientes en riesgo para buscar signos de una infección previa con miras a vacunarlos y protegerlos frente a esta enfermedad grave y potencialmente mortal.

En la parte 1 de esta serie, *Dengue: ¿qué hemos aprendido de los últimos brotes epidémicos?*, la Dra. Rosana Richtmann, directora del Comité de Control de Infecciones del Hospital y Maternidad Santa Joana, de São Paulo (Brasil), analiza en mayor profundidad la prevalencia del dengue y otros obstáculos que impiden controlar esta enfermedad.

La parte 2 de esta serie se centra en las pruebas que se utilizan para diagnosticar el dengue en pacientes sintomáticos y en aquellas que pueden usarse para detectar signos de una infección previa por dengue en personas asintomáticas con el fin de saber si deberían vacunarse.

El diagnóstico precoz del dengue disminuye la morbilidad

La importancia del diagnóstico precoz del dengue

Es fundamental diagnosticar rápidamente a las personas con dengue, reducir el riesgo de avance a dengue grave y minimizar la morbilidad de quienes se agravan.

Reconocer el dengue en el ámbito clínico no es sencillo y muchos casos son objeto de error diagnóstico⁹. Los signos y síntomas característicos del dengue (fiebre, náuseas, vómitos, erupción cutánea y dolor más o menos intenso) se superponen con los de otras enfermedades víricas y parasitarias transmitidas por vectores habituales en estas regiones, como paludismo, chicungunya y zika.

El diagnóstico precoz y preciso del dengue sintomático permite derivar de inmediato a los pacientes infectados a centros con la experiencia y los recursos adecuados para reducir la morbilidad.

Signos de alarma del dengue grave

Algunos de los signos de alarma del dengue grave son dolor o hipersensibilidad abdominal, taquipnea, vómitos persistentes, hematemesis, epistaxis, hemorragia de encías, sangre en las heces, astenia, inquietud e irritabilidad¹⁰. Sin embargo, este cuadro clínico inicial puede progresar rápidamente a dengue grave, que implica extravasación de plasma, choque, hemorragia grave e insuficiencia orgánica; la enfermedad puede provocar la muerte en pocas horas. El tratamiento del dengue sintomático es complejo y precisa conocer las complicaciones clínicas que pueden producirse durante las diferentes fases de la enfermedad (consulte la figura 1).

Pruebas de diagnóstico durante los primeros 5 días tras el inicio de la fiebre

Se dispone de distintas pruebas para el diagnóstico del dengue. Estas pruebas se basan en la detección del virus, la detección de antígenos víricos o ácidos nucleicos o la detección de una respuesta inmunitaria a la infección por el virus²¹.

La selección de la prueba de diagnóstico del dengue depende del tiempo transcurrido desde el inicio de la fiebre¹¹. Durante los primeros 5 días, el virus del dengue y los antígenos suelen detectarse en la sangre. Sin embargo, alrededor de los días 4-5, aparecen anticuerpos específicos contra el dengue y los virus y los antígenos desaparecen de la sangre.

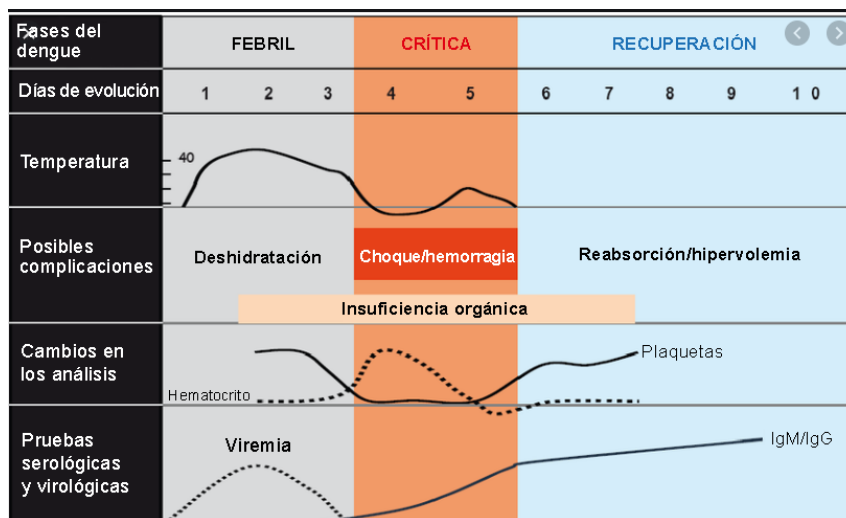


Figura 1. Evolución del dengue en tres fases: febril, crítica y de recuperación²²

En los pacientes que han presentado síntomas durante 5 días o menos, se utilizan pruebas de diagnóstico que detectan la presencia del virus, el ARN vírico o el antígeno vírico (consulte la tabla 1). El aislamiento del virus es muy específico, pero tiene una sensibilidad de tan solo 40% en el aislamiento del virus a partir de estirpes celulares, requiere técnicos muy capacitados y depende de la integridad y la viabilidad de la muestra. Además, el aislamiento del virus, seguido de un ensayo de inmunofluorescencia para confirmar el resultado, puede llevar varios días o incluso semanas. Por lo tanto, este método es más adecuado para la vigilancia de la enfermedad que para el diagnóstico clínico sistemático²¹.

Las técnicas de detección de ácido nucleico vírico, como la reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR), la RT-PCR en tiempo real o la amplificación isotérmica, que se realizan con muestras de sangre tomadas en los primeros 5 días subsiguientes al inicio de la fiebre, son más sensibles que el aislamiento vírico y tienen un tiempo de respuesta mucho más corto (2-3 horas). Además, pueden detectarse ácidos nucleicos víricos durante varios días después del periodo de viremia. Se ha descubierto que la infección por el virus del dengue puede detectarse mediante RT-PCR tanto en sangre como en suero y en plasma. Usar orina o saliva para detectar el dengue resulta útil en pacientes como recién nacidos o con síndromes hemorrágicos, ya que es complicado tomar muestras de sangre a este tipo de pacientes²¹.

Los antígenos víricos, como la proteína no estructural 1 (NS1) del dengue, pueden detectarse mediante enzoinmunoanálisis de adsorción (ELISA) o mediante una prueba de diagnóstico rápido²¹. El antígeno de la proteína no estructural 1 (NS1) se produce durante el proceso de replicación del virus y se acumula en altas concentraciones en la sangre de los pacientes infectados^{23,24}. Hay varios kits comerciales de enzoinmunoanálisis de adsorción (ELISA) y de pruebas rápidas para detectar la NS1. Dado que la NS1 se conserva en altas concentraciones en todos los serotipos del virus del dengue, estas pruebas no diferencian entre un serotipo y otro. Se ha demostrado que la sensibilidad de detección de la NS1 es menor en infecciones secundarias. Se cree que esta deficiencia se debe a que los anticuerpos anti-NS1 de los pacientes con infecciones previas por dengue interfieren en el ensayo^{23,25}.

Método	Tipo de muestra	Sensibilidad	Especificidad	Ventajas	Desventajas
Aislamiento del virus	<ul style="list-style-type: none"> Suero Plasma Sangre entera 	<ul style="list-style-type: none"> 40,5-84,2% 	<ul style="list-style-type: none"> 100% 	<ul style="list-style-type: none"> Presenta la mayor especificidad Permite caracterizar mejor el virus aislado 	<ul style="list-style-type: none"> Requiere equipos y experiencia técnica El resultado tarda días o semanas
Detección de ácidos nucleicos víricos: RT-PCR o amplificación isotérmica	<ul style="list-style-type: none"> Suero Plasma Sangre entera Tejido fresco o FFIP Orina LCR 	<ul style="list-style-type: none"> 54,2-100% (suero, plasma, sangre entera); 73,9-76,9% (orina); 50% (LCR*) 	<ul style="list-style-type: none"> 100% 	<ul style="list-style-type: none"> El resultado tarda poco tiempo (2-3 horas) Puede usarse una técnica múltiple (para identificar todos los serotipos del dengue u otros arbovirus con una sola muestra) 	<ul style="list-style-type: none"> Requiere reactivos y equipos especializados costosos Posibilidad de resultados falsos positivos por contaminación

Detección del antígeno vírico NS1: ELISA y PDR	<ul style="list-style-type: none"> • Suero • Plasma • Sangre entera • Tejido fresco o FFIP 	<ul style="list-style-type: none"> • 48,4-98,2% 	<ul style="list-style-type: none"> • 71-80% (suero) 	<p>Las PDR se realizan en el propio consultorio y con una capacitación mínima</p> <p>Tiempo para obtener el resultado:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ELISA: 3 horas • PDR: 15-20 minutos 	<ul style="list-style-type: none"> • No hay diferencia entre serotipos • El ELISA requiere equipos analíticos y personal capacitado, pero es más sensible que las PDR • Ambas pruebas tienen menos sensibilidad en infecciones secundarias
Detección de la respuesta de anticuerpos IgM: MAC-ELISA y PDR	<ul style="list-style-type: none"> • ELISA: suero • PDR: suero, plasma, sangre entera 	<ul style="list-style-type: none"> • 61,5-99,0% 	<ul style="list-style-type: none"> • 79,9-97,8% 	<ul style="list-style-type: none"> • La presencia de anticuerpos IgM es indicativa de infección reciente por dengue • Los resultados de las PDR tardan 15-20 minutos 	<ul style="list-style-type: none"> • Los anticuerpos IgM persisten durante 5-6 meses • Reactividad cruzada entre los serotipos y otros flavivirus • El ELISA requiere equipos analíticos y personal capacitado, pero es más sensible que las PDR
Detección de la respuesta de anticuerpos IgG: ELISA y PDR	<ul style="list-style-type: none"> • ELISA: suero • PDR: suero, plasma, sangre entera 	<ul style="list-style-type: none"> • 61,5-99,0% 	<ul style="list-style-type: none"> • 79,9-97,8% 	<ul style="list-style-type: none"> • La cuadruplicación del valor de los anticuerpos IgG en el suero del paciente entre las fases aguda y de convalecencia confirma la infección por el virus del dengue 	<ul style="list-style-type: none"> • Diagnóstico tardío • El ELISA requiere equipos analíticos y personal capacitado, pero es más sensible que las PDR
Relación de la respuesta de anticuerpos IgM/IgG	<ul style="list-style-type: none"> • Suero 	<ul style="list-style-type: none"> • 61,5-99,0% 	<ul style="list-style-type: none"> • 79,9-97,8% 	<ul style="list-style-type: none"> • Distingue entre infección primaria y secundaria 	<ul style="list-style-type: none"> • El ELISA requiere equipos analíticos y personal capacitado
<p>*Si hay síntomas neurológicos.</p> <p>LCR: líquido cefalorraquídeo; FFIP: tejidos fijados con formol e incluidos en parafina; ELISA: enzimoimmunoanálisis de adsorción; NS1: proteína no estructural 1; RT-PCR: reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa.</p>					

Pruebas diagnósticas tras el periodo inmediato de viremia

Después de transcurridos aproximadamente los 5 primeros días desde el inicio de los síntomas, las pruebas de diagnóstico que detectan la presencia del virus del dengue, el ARN vírico o el antígeno vírico, pierden mucha sensibilidad y son necesarias pruebas serológicas para detectar anticuerpos específicos frente al dengue y confirmar el diagnóstico. Algunas de las pruebas disponibles son ELISA, ensayos de inmunofluorescencia indirecta (IFA), inhibición de la hemaglutinación (HI) y microneutralización (MNT)²¹.

Se detectan anticuerpos IgM en 50% de las muestras si se toman de 3 a 5 días después del inicio de los síntomas, en 80% de las muestras si se toman menos de 5 días después y en 99% de las muestras si se toman menos de 10 días después²¹. Estos anticuerpos pueden persistir varios meses y, por tanto, son un marcador fiable de infección reciente, pero no necesariamente actual. La respuesta de anticuerpos IgG es un poco más lenta: estos anticuerpos se forman unos días después de la aparición de los anticuerpos IgM y se cree que persisten por años. Además, se ha descubierto que la infección primaria por el virus del dengue induce una respuesta de anticuerpos IgM más potente y más específica que la infección secundaria; por el contrario, la infección secundaria induce una respuesta de anticuerpos IgG más potente y más rápida.

El serotipado para el diagnóstico del dengue agudo tiene algunas desventajas en la práctica clínica. Dado que los anticuerpos IgG no son necesariamente indicativos de infección actual o incluso reciente, la confirmación serológica del dengue requiere que se demuestre la seroconversión de anticuerpos IgM específicos contra el virus o la cuadruplicación de los valores de los anticuerpos IgG en muestras de suero de la fase aguda y de la fase de convalecencia²¹. ELISA e IFA son técnicas sensibles de detección de anticuerpos específicos contra el dengue que permiten distinguir entre anticuerpos IgG e IgM. Sin embargo, la HI y la MNT no permiten distinguir entre anticuerpos IgG e IgM. Por consiguiente, si se utilizan estas pruebas, es necesario comparar muestras de suero de la fase aguda y de la fase de convalecencia.

Además, las personas que viven en zonas endémicas suelen tener anticuerpos detectables contra el virus del dengue y otros flavivirus, incluidos el virus del zika, el virus del Nilo Occidental y el virus de la fiebre amarilla. Las pruebas serológicas son susceptibles a la reactividad cruzada con otros flavivirus y no determinan el serotipo específico del dengue. Esta falta de especificidad dificulta la notificación y la vigilancia exhaustivas del dengue.

Un avance diagnóstico importante fue el desarrollo de pruebas de diagnóstico rápido (PDR), que reducen el tiempo necesario de varias horas (para el ELISA en laboratorio) a 15-20 minutos (para dichas PDR). Las PDR detectan el antígeno NS1 y los anticuerpos IgM e IgG como cartuchos desechables. Pueden realizarse fuera del laboratorio, en el lugar donde se encuentre el paciente y con una capacitación mínima, utilizando sangre entera derivada de una punción digital. Las PDR generalmente no son tan sensibles como el ELISA, pero son pruebas de detección del dengue más accesibles para ámbitos clínicos y comunitarios¹¹.

Ciertos estudios recientes han demostrado que una combinación de PCR e IgM o NS1 e IgM amplía el margen de diagnóstico de la infección aguda por el virus del dengue de 5 días tras el inicio de la fiebre a 10 días con una sola muestra de sangre^{26,27}.

Antes de vacunar, debe confirmarse que ha habido una infección previa

Se distinguen 4 serotipos del virus del dengue (DEN-1, DEN-2, DEN-3 y DEN-4) y la respuesta inmunitaria humana a este virus es atípica. Mientras que la primera infección o infección primaria por dengue suele ser asintomática o se manifiesta como fiebre de resolución espontánea, la segunda infección, en especial por un serotipo distinto, conlleva mucho más riesgo de padecer dengue grave, que es potencialmente mortal. No se cuenta con un tratamiento antiviral específico contra el dengue, por lo que la prevención de la enfermedad mediante vacunación es fundamental.

El método de “detección y vacunación” para prevenir el dengue

La exposición a un serotipo del dengue no confiere una inmunidad potente frente a los demás serotipos, por lo que es necesario vacunar frente a los 4 serotipos para lograr una protección eficaz. Actualmente, hay una vacuna eficaz cuyo uso está autorizado en la mayoría de los países donde la enfermedad es endémica¹⁹. Esta vacuna quimérica del virus de la fiebre amarilla y el virus del dengue (CYD) es una vacuna tetravalente en la que se reemplazaron los genes estructurales atenuados específicos del virus de la fiebre amarilla por los genes correspondientes de los 4 serotipos del dengue²⁰.

Se ha demostrado que la vacuna tetravalente CYD confiere una protección segura y eficaz contra el dengue en personas de entre 9 y 45 años que hayan tenido una exposición previa al virus del dengue²⁸⁻³⁰. Sin embargo, el sistema inmunitario de las personas sin infección previa por el virus del dengue podría reconocer la vacuna como primera infección. Los datos observacionales a largo plazo indican que, si esas personas se infectan posteriormente de forma natural, el riesgo de dengue grave es mayor que si no se hubieran vacunado³¹. Por lo tanto, solo deben vacunarse las personas con una infección previa por el virus del dengue¹¹.

Se calcula que la gran mayoría de los habitantes —entre 70% y 90%— de los países donde el dengue es endémico han estado expuestos al virus en la adolescencia (consulte la figura 2)^{32,33}. Sin embargo, antes de vacunar al paciente, es importante confirmar la infección previa por el virus del dengue, ya sea a través de la historia clínica, en la que debe constar la infección por el virus del dengue, confirmada mediante alguna de las pruebas de diagnóstico mencionadas, o de serotipado¹¹. Dado que los signos y los síntomas del dengue son similares a los de otras infecciones, la indicación del paciente de exposición previa al dengue no justifica la realización de pruebas serológicas o pruebas previas a la vacunación para detectar anticuerpos IgG contra el dengue como marcadores de una infección previa.

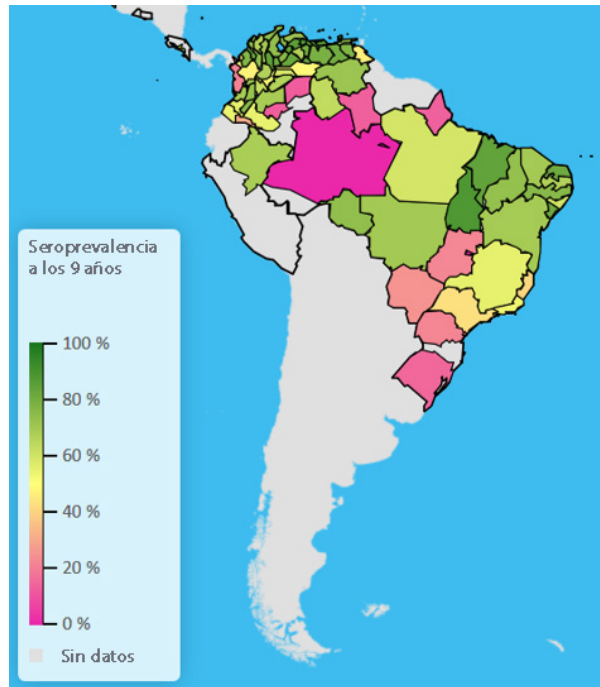


Figura 2. Seroprevalencia del dengue en niños de 9 años en algunos países sudamericanos³³

Consideraciones prácticas para la detección en la práctica clínica

La tabla 2 recoge los tipos de ensayo que pueden usarse para detectar anticuerpos IgG frente al dengue. Tanto los ensayos realizados en el laboratorio (prueba de neutralización por reducción de placas [PNRP] e IgG por ELISA) como las pruebas rápidas realizadas en el consultorio sirven para detectar una infección previa por el virus del dengue¹¹.

La PNRP es un ensayo de neutralización muy específico para el dengue, pero debe realizarse en laboratorios con experiencia técnica en cultivo celular; además, lleva mucho tiempo y es costosa. Básicamente, se ha utilizado principalmente como una herramienta de investigación¹⁹.

Los ensayos de IgG mediante ELISA para la detección del dengue también tienen una gran sensibilidad y especificidad y se realizan con más rapidez que la PNRP³⁴. Este método exige el envío de una muestra de sangre venosa al laboratorio y los resultados suelen tardar en torno a una semana. Por consiguiente, el paciente debe acudir dos veces al consultorio: para la prueba y para ponerse la primera dosis de la vacuna.

Para las pruebas realizadas en el consultorio (PDR), solo suele ser necesaria una muestra de sangre por punción digital y el resultado tarda entre 15 y 20 minutos. Este método es más práctico en consultorios, escuelas y otros centros de atención para determinar la idoneidad de la vacunación y, en ese caso, administrar la vacuna en la misma consulta. En consecuencia, las PDR son la opción más eficaz para reducir el número de consultas a las que deben acudir los pacientes, reducir costos y fomentar el uso de la vacuna¹⁹.

Tabla 2. Descripción general de las pruebas de diagnóstico que podrían utilizarse para detectar el estado serológico¹⁹		
Prueba	Ventajas	Desventajas
PNRP	La PNRP es muy específica para detectar el virus del dengue en sangre	Es tediosa y costosa, requiere un alto grado de experiencia y se usa básicamente como herramienta de investigación
IgG mediante ELISA	El análisis en el laboratorio es relativamente corto (tarda entre 2 y 3 horas, sin incluir el traslado de las muestras y la presentación de informes al médico); es económica	Se realiza en el laboratorio y, por tanto, el paciente debe acudir a dos consultas, para la prueba y la vacunación; presenta reactividad cruzada
PDR en el consultorio	Los resultados están listos en media hora	Tienen menor sensibilidad que la PNRP y el ELISA

ELISA: enzimoimmunoanálisis de adsorción; IgG: inmunoglobulina G; PNRP: prueba de neutralización por reducción de placas; PDR: pruebas de diagnóstico rápido.

Rendimiento previsto de las PDR como pruebas de detección previas a la vacunación

Están disponibles en el mercado tanto ELISA como PDR para la detección de anticuerpos IgG frente al dengue. Además, se están desarrollando otras pruebas. No obstante, los ensayos realizados en el laboratorio ofrecen una mayor sensibilidad que las PDR¹⁹. Esta sensibilidad debe sopesarse frente a las desventajas que representan la extracción de sangre venosa para el ELISA y que el paciente deba volver al consultorio para conocer los resultados antes de vacunarse. Las PDR ofrecen resultados en poco tiempo y se pueden realizar en cualquier lugar con una mínima capacitación, pero ¿qué son una sensibilidad y una especificidad aceptables para una prueba de detección previa a la vacunación?

El perfil del producto deseado para dicha prueba, incluido su rendimiento y características operativas, ha sido objeto de revisión por parte de expertos en el último año y pronto se alcanzará un consenso. Las pruebas disponibles en el mercado se evaluarán en función de estos requisitos de rendimiento para que los médicos y los directores de los programas de control del dengue puedan seleccionar la prueba que mejor se adapte a sus objetivos en materia de precisión, asequibilidad y accesibilidad como prueba de detección previa a la vacunación en cada ámbito.

Resumen: proteger a los pacientes mediante un diagnóstico preciso o mediante el método de “detección y vacunación”

El dengue es un adversario importante y de rápida propagación al que se enfrentan los profesionales sanitarios de determinadas partes del mundo. Dado que los pacientes infectados pueden progresar a dengue grave, lo que implica la hospitalización y, en algunos casos, la muerte, es fundamental lograr un diagnóstico rápido y preciso de los pacientes sintomáticos. Actualmente, existen buenas herramientas para ayudar a los médicos a establecer el diagnóstico.

Sin embargo, el tratamiento es muy complejo, incluso cuando el diagnóstico se realiza de manera oportuna y por ello la prevención de una infección subsiguiente por el virus del dengue es el objetivo principal. La vacuna tetravalente CYD ofrece una protección segura y eficaz para las personas de entre 9 y 45 años que hayan estado expuestas con anterioridad al virus del dengue. Puesto que solo deben vacunarse quienes hayan estado previamente infectados por el virus del dengue, es importante confirmar la infección previa antes de vacunar. No es necesario evaluar mediante serotipado antes de la vacunación a las personas con antecedentes de dengue confirmado mediante análisis. En todos los demás casos, debe hacerse la prueba, que puede ser de tipo analítico o una PDR en el consultorio. El método de “detección y vacunación” representa, para los profesionales sanitarios, una forma eficaz de prevenir el dengue y el dengue grave en pacientes seropositivos y evita riesgos innecesarios en pacientes seronegativos¹⁹.

En la parte 3 de esta serie, *La vacuna frente al dengue: cómo identificar a quiénes deben vacunarse*, el Dr. Hoe Nam Leong, del Hospital Mount Elizabeth Novena, de Singapur, analizará más a fondo la vacunación frente al dengue.

Caso clínico > Conversaciones con pacientes sobre la vacunación frente al dengue

- Narrador:** Rosa tiene 35 años, es maestra y vive en una zona en la que la incidencia de dengue ha aumentado de forma constante en los últimos años. Acude al consultorio de su médico de cabecera para su revisión anual de rutina. Una cuestión importante de la salud de Rosa sobre la que el médico quiere hablar en esta consulta es la vacunación frente al dengue.
- Médico:** Siga haciendo lo mismo que hasta ahora: coma bien y haga actividad física.
- Paciente:** De acuerdo. Gracias.
- Médico:** Veo que el año pasado se vacunó frente a la gripe, así que sería bueno que lo volviera a hacer antes de la estación de gripe. Cuando salga, en recepción le darán una cita para que sepa cuándo debe venir.
- Paciente:** Perfecto.
- Médico:** Otra vacuna que recomendamos a todos los pacientes es la del dengue.
- Paciente:** ¿Dengue? Ni siquiera sabía que existía una vacuna frente a eso.
- Médico:** Sí. De hecho, la vacuna tiene ya varios años y cada vez hay más pacientes infectados.
- Paciente:** ¿Qué ocurre si contraigo dengue?
- Médico:** El dengue puede ser muy grave. Tenemos que hospitalizar a muchos por la gravedad de la enfermedad. A pesar de ello, no hay un tratamiento específico, por lo que algunos mueren.
- Paciente:** Comprendo. Entonces, ¿cree que debería vacunarme?
- Médico:** Así es. En esta zona, se recomienda que la mayoría de las personas de entre 9 y 45 años se vacune frente al dengue.
- Paciente:** Bien... ¿me van a vacunar hoy?
- Médico:** Para esta vacuna en particular, primero debemos hacer una prueba para asegurarnos de que tenga anticuerpos frente al virus. La mayoría de las personas de esta zona los tiene. Hoy le tomaremos una muestra de sangre.
- Paciente:** Pero si tengo anticuerpos frente al virus, ¿no soy inmune?
- Médico:** En este caso, no. El sistema inmunitario reacciona al virus del dengue de forma distinta a la mayoría de los virus. Casi todos nos infectamos en algún momento, generalmente durante la niñez, y ni siquiera nos enteramos. Se calcula que esto ocurre en aproximadamente 70% de los casos. Cuando nos exponemos al dengue por primera vez, el sistema inmunitario ataca el virus. Si tenemos algún síntoma, solemos pensar que se trata de un catarro leve.
- Paciente:** Entiendo.
- Médico:** Sin embargo, si volvemos a contraer la infección, tendremos un problema grave.
- Paciente:** ¿No sería mejor vacunarme de todas formas?
- Médico:** Desde que se desarrolló la vacuna, los estudios clínicos han demostrado que es más eficaz si se pone después de que la persona haya generado anticuerpos por una exposición previa al virus.
- Paciente:** Bien. ¿Cuándo sabré si debo vacunarme?
- Médico:** Si le tomamos la muestra de sangre hoy, puede volver la próxima semana, que ya tendremos los resultados.
- Paciente:** ¿Y si resulta negativo?
- Médico:** En tal caso, la llamaremos para que no venga y repetiremos la prueba el año próximo durante la consulta de revisión anual.
- Paciente:** De acuerdo. ¿Y mi esposo e hijos?
- Médico:** ¿Su esposo es menor de 45 años?
- Paciente:** Sí, tiene 42.
- Médico:** Entonces, debe pedir una cita para hacerse el análisis de sangre. Le recomiendo que hable con el pediatra de sus hijos sobre el tema. ¿Cuántos años tienen?
- Paciente:** Mi hijo tiene 10 años y mi hija, 8.
- Médico:** La vacunación está recomendada para niños como su hijo, que tiene más de 9 años. Sin embargo, seguro que el pediatra le sugerirá esperar un año antes de hacerle el análisis a su hija.
- Paciente:** Bien. Hablaré con él a ver qué me dice.
- Médico:** Es lo que yo haría. Voy a llamar al personal de enfermería para que le tomen la muestra de sangre.

Parte 3. La vacuna frente al dengue: cómo identificar a quiénes deben vacunarse

Hoe Nam Leong, MBBS, MRCP, MMed, FAMS

Introducción

El dengue es la infección vírica que transmiten los mosquitos con más frecuencia y su incidencia está aumentando con rapidez en gran parte del mundo desde hace muchos años^{1,3,35}. Lamentablemente, no se ha encontrado ningún tratamiento antiviral específico para esta enfermedad, lo que genera una morbilidad grave, hospitalización y muerte en un gran número de pacientes. Para quienes ejercemos en zonas afectadas por el dengue, proteger a los pacientes frente a esta enfermedad debe ser la máxima prioridad.

El método doble de protección frente al dengue

Un aspecto importante de la prevención del dengue son las medidas de control de los vectores. El virus lo transmite, sobre todo, el mosquito *Aedes aegypti* (y, en menor medida, el *Aedes albopictus*), que abunda en muchas partes del mundo. El control de las poblaciones de vectores se ha centrado principalmente en la eliminación de lugares favorables para la eclosión de los huevos y el exterminio de las larvas acuáticas con insecticidas. Además, ha habido avances en el desarrollo de métodos innovadores para el control de los vectores, como la liberación de mosquitos infectados por la bacteria intracelular *Wolbachia*, capaz de propagarse rápidamente en las poblaciones de mosquitos y suprimir las réplicas del virus^{16,17}. Si bien el control de vectores es fundamental para reducir la creciente morbilidad del dengue, tal control por sí solo no puede contener esta enfermedad¹.

Como ha ocurrido con otras enfermedades infecciosas a lo largo de la historia, el método más fiable de prevención es la vacunación³⁶. Fueron necesarias varias décadas para desarrollar una vacuna contra el dengue, pero actualmente contamos con una forma muy eficaz de proteger a la mayoría de nuestros pacientes.

La importancia de vacunarse frente a los 4 serotipos del dengue

En algunas de las regiones tropicales y subtropicales del mundo, circulan de forma simultánea 4 serotipos del virus del dengue –DEN-1, DEN-2, DEN-3 y DEN-4– y una persona puede infectarse hasta cuatro veces³⁷. Tras recuperarse de la infección por uno de estos serotipos, el paciente adquiere inmunidad de por vida contra ese serotipo en particular e inmunidad parcial y temporal contra los demás serotipos. Además, parece que, transcurrido un tiempo, la exposición a un serotipo puede tener la acción contraria y potenciar los efectos de otros serotipos, lo que aumenta el riesgo de que la enfermedad sea más grave².

Para que la vacunación sea eficaz, es fundamental que la vacuna estimule la inmunidad contra los 4 serotipos². Lo ideal sería que lo hiciera con la dosis más baja posible. Si alguno de los serotipos no está bien representado en la vacuna, podría producirse una enfermedad más grave si el paciente se infecta por el serotipo faltante. Después de varias décadas de investigación, en 2015 se aprobó la primera vacuna tetravalente eficaz; esta se utiliza en la mayoría de los países donde el dengue es endémico³⁸.

En la parte 1 de esta serie, *Dengue: ¿qué hemos aprendido de los últimos brotes epidémicos?*, la Dra. Rosana Richtmann, directora del Comité de Control de Infecciones del Hospital y Maternidad Santa Joana, de São Paulo (Brasil), analiza en mayor profundidad la prevalencia del dengue y otros obstáculos que impiden controlar esta enfermedad.

Se recomienda vacunar a las personas indicadas de entre 9 y 45 años

La vacuna que se utiliza hoy en día frente al dengue es la vacuna tetravalente quimérica, que contiene el virus de la fiebre amarilla y el virus del dengue (CYD-TDV). Esta vacuna de virus vivos atenuados es una mezcla quimérica del virus de la fiebre amarilla y del virus del dengue 1, 2, 3 y 4; para crearla, se reemplazaron los genes no estructurales y los genes estructurales de la envoltura de una cepa atenuada del virus de la fiebre amarilla por los genes estructurales correspondientes de cada uno de los cuatro serotipos del dengue^{39,40}. Se están desarrollando otras vacunas, pero, por el momento, la CYD-TDV es la única vacuna autorizada contra el dengue.

Resultados de los ensayos clínicos fundamentales sobre la CYD-TDV

En los países en los que se utiliza la vacuna CYD-TDV, suele estar autorizada para su uso en adultos, adolescentes y niños de entre 9 y 45 años que son seropositivos para la infección previa por el virus del dengue. Debe administrarse en 3 dosis, con un periodo de 6 meses entre ellas²⁰. Esta indicación se basa, principalmente, en los resultados de dos grandes ensayos clínicos internacionales que evaluaron la eficacia y los efectos adversos de la vacuna en más de 31 000 pacientes.

- En la región de Asia-Pacífico, se realizó el ensayo CYD14, en el que se aleatorizó a 10 275 niños sanos de entre 2 y 14 años para recibir 3 dosis de la CYD-TDV o de un placebo²⁸.
- El ensayo CYD15 se realizó en 5 países de América Latina y en él se aleatorizó a 20 865 niños sanos de entre 9 y 16 para recibir 3 dosis de la CYD-TDV o de un placebo²⁹.

Se llevó el seguimiento de los pacientes de ambos estudios durante algo más de 2 años para determinar los casos de dengue sintomático confirmados por pruebas virológicas más de 28 días después de la tercera dosis de la vacuna. Casi todos los pacientes recibieron el ciclo completo de 3 dosis, que proporcionó un indicio fiable de cómo se esperaría que la vacuna repercutiera en los pacientes en la vida real. De los datos combinados de ambos estudios se desprende que la eficacia global de la vacuna para la prevención del dengue sintomático durante los primeros 25 meses fue de 60,3% (IC de 95%: 55,7-64,5). Si solo se incluye a los pacientes mayores de 9 años, la eficacia aumenta a 65,6% (IC de 95%: 60,7-69,9)³⁰.

Además, estos estudios revelaron que la eficacia de la vacuna para prevenir la hospitalización de los pacientes mayores de 9 años fue de 80,8% (IC de 95%: 70,1-87,7) y que la eficacia para prevenir el dengue grave o hemorrágico fue de 93,2% (IC de 95%: 77,3-98,0)³⁰.

En los ensayos clínicos de fase II sobre la vacuna CYD-TDV, también se incluyó a adultos de hasta 45 años^{41,42}. En estos estudios, la vacuna indujo una buena respuesta inmunitaria, indicativa de un grado de protección similar al observado en los 2 estudios fundamentales antes referidos⁴³.

En lo que respecta a los efectos adversos y la tolerabilidad de la CYD-TDV, en el ensayo CYD14, 1% de los pacientes, tanto del grupo de la vacuna como del grupo de referencia, presentó eventos adversos graves menos de 28 días después de la vacunación²⁸. Estos eventos fueron principalmente infecciones y lesiones habituales en este grupo etario. Del mismo modo, en el ensayo CYD15, la tolerabilidad fue similar para los grupos a los que se administró la vacuna y el placebo²⁹.

No debemos vacunar a determinados pacientes

La vacuna CYD-TDV no está indicada para todos los pacientes. Al ser una vacuna viva atenuada, no deben vacunarse embarazadas ni mujeres en periodo de lactancia²⁰. Tampoco deben vacunarse aquellos pacientes con un sistema inmunitario debilitado, como quienes tengan infección por el VIH o alguna anomalía genética o estén utilizando un tratamiento que afecte al sistema inmunitario, incluidos los corticosteroides, los inmunosupresores y la quimioterapia²⁰.

Si el paciente tiene febrícula o fiebre de leve a alta o alguna enfermedad aguda, se recomienda esperar hasta que se haya restablecido para vacunarlos contra el dengue²⁰.

Niños menores de 9 años

En el ensayo CYD14, se incluyó a algunos niños muy pequeños²⁸. Un análisis pormenorizado de los resultados de este estudio reveló que la eficacia de la CYD-TDV era mucho mayor entre los niños de 9 años o más que entre los niños menores de 9 años. No obstante, el número de niños menores de 9 años fue tan bajo que no garantiza que la vacuna sea completamente segura para los niños muy pequeños. Por estos motivos, la vacuna CYD-TDV no es recomendable para los niños menores de 9 años²⁰.

Adultos mayores de 45 años

Del mismo modo, actualmente no contamos con datos suficientes sobre la eficacia y la tolerabilidad de la CYD-TDV en personas mayores de 45 años como para recomendar su uso en esta población²⁰, aunque algunos países han permitido su uso hasta los 60 años y los médicos han de tener presente la información para prescripción específica de sus respectivos países. Sin embargo, se están realizando estudios complementarios en adultos mayores y, por tanto, es posible que, en algún momento, la indicación se amplíe a esta población.

Quienes viajen a zonas endémicas

El dengue puede representar un riesgo para quienes viajen a regiones donde la enfermedad es endémica. No obstante, vacunar a quienes visiten estas regiones durante estancias cortas no es adecuado, principalmente porque, para que la eficacia sea total, deben administrarse las 3 dosis a lo largo de un año⁴⁰. En lugar de vacunar, debe aconsejarse a los viajeros que tomen medidas adecuadas para evitar las picaduras de los mosquitos.

Antes de vacunar, debe confirmarse que ha habido una infección previa

Es importante tener en cuenta que la vacuna CYD-TDV solo debe administrarse a quienes previamente se hayan infectado con el virus. Después de que se comenzó a utilizar la vacuna, se realizaron estudios de seguimiento complementarios para saber más sobre el perfil de riesgos y beneficios según el estado serológico inicial y evaluar la eficacia y los efectos adversos de la vacuna a largo plazo según el estado serológico de los pacientes antes de vacunarse^{31,38}.

Estos estudios confirmaron el beneficio global de la vacunación para los pacientes, observándose una gran eficacia para los mayores de 9 años seropositivos al inicio del estudio^{31,38}. Sin embargo, para quienes eran seronegativos al inicio del estudio, la eficacia de la CYD-TDV fue considerablemente menor. Además, se observó una tasa de dengue grave y hospitalizaciones por dengue entre los pacientes seronegativos vacunados mayor que entre los pacientes seronegativos no vacunados.

Confirmar la exposición previa al dengue

En vista de estos hallazgos, se determinó que debe confirmarse la infección previa por el virus del dengue antes de vacunar al paciente³⁸. En la mayoría de los casos, esto implica estudiar a los pacientes para detectar anticuerpos contra el virus del dengue. Se calcula que, en muchos de los países donde el dengue es endémico, de 70% a 90% de las personas han estado expuestas al virus al inicio de la adolescencia³². Para ellas, la vacuna es tolerable y eficaz para prevenir el dengue sintomático, así como el dengue grave y la hospitalización asociada.

Los ensayos realizados en el laboratorio tienen más sensibilidad que las pruebas de diagnóstico rápido y, por tanto, son el método de referencia para analizar a los pacientes³⁸. Sin embargo, los beneficios de las pruebas de laboratorio deben compararse con la rapidez y el menor costo de las pruebas de diagnóstico rápido, así como con la disponibilidad de acceso a los laboratorios adecuados.

Si la infección previa por el virus del dengue puede confirmarse a través de la historia clínica, que debe incluir la confirmación de la infección mediante una prueba diagnóstica adecuada, no es necesario realizar la prueba serológica¹¹. Sin embargo, dado que los signos y los síntomas del dengue son similares a los de otras infecciones, que el paciente refiera que ha tenido dengue no justifica la realización del serotipado.

Personas seronegativas

No deben vacunarse los pacientes que no hayan estado expuestos previamente al dengue. En cambio, se les puede aconsejar que continúen realizándose pruebas periódicas, de modo que, una vez que hayan estado expuestos al virus, puedan vacunarse para reducir el riesgo de contraer dengue grave³⁸.

La recomendación del médico suele implicar la vacunación

Muchos pacientes no mencionarán el dengue a su médico, por lo que es importante que los profesionales sanitarios hablen de forma proactiva sobre la vacunación. Podemos aprovechar las consultas por otros motivos para hablarles sobre la importancia de la vacunación frente al dengue: los estudios de otras enfermedades han demostrado que la recomendación firme del médico es un factor determinante para que los pacientes accedan a vacunarse^{44,45}.

Debe explicarse a los pacientes la gravedad del dengue, incluido el riesgo de enfermedad grave, hospitalización y muerte. También es fundamental que sepan que no existe un tratamiento específico contra esta enfermedad. Sin embargo, se ha demostrado que la vacuna tetravalente es tolerable y eficaz para las personas indicadas.

Explicar la necesidad de la detección previa a la vacunación

Algunos pacientes se sorprenden por tener que hacerse pruebas de detección previas a la vacunación y preguntan por qué no se debe vacunar *antes* de la primera exposición al dengue. Esto genera confusión porque por lo general se entiende que las vacunas se administran con anticipación para prevenir una enfermedad y no queremos que esta situación se convierta en miedo a los efectos adversos de la vacuna. Además, hay que decirles a los pacientes que se pueden infectar hasta 4 veces con virus del dengue.

Se les podría explicar simplemente que, en este caso, la vacuna funciona mejor *después* de que el paciente haya estado expuesto al virus. Puede resultar útil explicarles que la vacuna frente al dengue no funciona como una vacuna típica, sino más bien como un refuerzo: una vez que el sistema inmunitario del paciente ha estado expuesto al virus, se puede estimular para responder mejor a futuras infecciones.

Consideraciones prácticas para prevenir el dengue

Para identificar mejor a los pacientes que deben vacunarse frente al dengue y mejorar las tasas de vacunación en la práctica clínica, se recomienda incluir un programa de vacunación para niños (9 años de edad y más) y adultos en la historia clínica electrónica del paciente⁴⁶. Además, la tecnología, como los mensajes de texto, ayuda a que los pacientes no olviden ponerse la segunda y la tercera dosis de la vacuna.

Independientemente de si el paciente está o no vacunado, se han de adoptar medidas para evitar las picaduras de los mosquitos. Puede aconsejarse a los pacientes que se cubran la piel y usen un repelente de insectos si van a estar al aire libre durante periodos prolongados.

Resumen: identificar a los pacientes indicados y fomentar la vacunación

La protección de los pacientes frente al dengue comienza con la identificación de los pacientes indicados. En las zonas en las que el dengue es endémico, un paciente indicado es aquel que²⁰:

- tiene entre 9 y 45 años (en la mayoría de los países, aunque en algunos el límite de edad puede ser hasta los 60 años; consúltese la información para prescribir en cada país),
- ha estado expuesto previamente al virus del dengue de acuerdo con el serotipado o la historia clínica, que tiene registrada la confirmación de la infección por el virus del dengue mediante una prueba de diagnóstico aprobada,
- no está inmunodeprimido como resultado de una inmunodeficiencia congénita o adquirida mediada por células (incluido el uso de tratamientos inmunosupresores, como la quimioterapia o los corticosteroides sistémicos en dosis altas, menos de 4 semanas antes de la vacunación), infección por VIH sintomática o infección por VIH asintomática acompañada de signos de inmunodeficiencia,
- no tiene fiebre ni una enfermedad aguda activa,
- no es turista.

Si una paciente se ajusta a estos criterios, pero está embarazada o en periodo de lactancia o tiene fiebre o alguna enfermedad aguda, debe recomendarse la vacunación frente al dengue en una fecha posterior y programar su administración.

Es importante proteger a nuestros pacientes **identificando a quiénes debemos vacunar** y **recomendándoles firmemente que lo hagan**. De este modo, disminuirá bastante el riesgo de que contraigan esta grave enfermedad.

Bibliografía

1. World Health Organization. Global strategy for dengue prevention and control 2012-2020. 2012. Available at: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/75303/1/9789241504034_eng.pdf?ua=1. Accessed February 10, 2020.
2. Editorial. The dengue vaccine dilemma. *Lancet Infect Dis*. 2018;18:123.
3. European Centre for Disease Prevention and Control. Dengue worldwide overview. January 2020. Available at: <https://www.ecdc.europa.eu/en/dengue-monthly>. Accessed February 10, 2020.
4. Brady OJ, Gething PW, Bhatt S, et al. Refining the global spatial limits of dengue virus transmission by evidence-based consensus. *PLOS Neglected Tropical Diseases*. 2012;6:e1760.
5. World Health Organization. Dengue and severe dengue. November 2019. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dengue-and-severe-dengue>. Accessed February 10, 2020.
6. Senior K. Vector-borne diseases threaten Europe. *Lancet Infect Dis*. 2008;8:531-532.
7. Messina JP, Brady OJ, Golding N, et al. The current and future global distribution and population at risk of dengue. *Nature Microbiol*. 2019;4:1508-1515.
8. Nature. Dengue viruses. 2014. Available at: <https://www.nature.com/scitable/topicpage/dengue-viruses-22400925/>. Accessed February 10, 2020.
9. Waggoner JJ, Gresh L, Vargas MJ, et al. Viremia and clinical presentation in Nicaraguan patients infected with Zika virus, chikungunya virus, and dengue virus. *Clin Infect Dis*. 2016;63:1584-1590.
10. Centers for Disease Control and Prevention. Dengue: symptoms and treatment. September 2019. Available at: https://www.cdc.gov/dengue/symptoms/index.html#anchor_1555426819180. Accessed February 10, 2020.
11. World Health Organization. Dengue vaccine: WHO position paper – September 2018. *Weekly Epidemiological Record*. 2018;93:457-476.
12. Centers for Disease Control and Prevention. Plasma leakage: audio narration transcript. July 2018. Available at: https://www.cdc.gov/dengue/training/cme/ccm/Plasma%20Leakage%20Audio%20Narration_final.pdf. Accessed February 10, 2020.
13. Dusfour I, Vontas J, David JP, et al. Management of insecticide resistance in the major Aedes vectors of arboviruses: advances and challenges. *PLoS Negl Trop Dis*. 2019;13:e0007615.
14. Carvalho DO, McKemey AR, Garziera L, et al. Suppression of a field population of *Aedes aegypti* in Brazil by sustained release of transgenic male mosquitoes. *PLoS Negl Trop Dis*. 2015;9:e0003864.
15. Huang YS, Higgs S, Vanlandingham DL. Biological control strategies for mosquito vectors of arboviruses. *Insects*. 2017;8:E21.
16. Hoffmann AA, Montgomery BL, Popovici J, et al. Successful establishment of *Wolbachia* in *Aedes* populations to suppress dengue transmission. *Nature*. 2011;476:454-457.
17. Ferguson NM, Kien DT, Clapham H, et al. Modeling the impact on virus transmission of *Wolbachia*-mediated blocking of dengue virus infection of *Aedes aegypti*. *Sci Transl Med*. 2015;7:279ra37.
18. Dorigatti I, McCormack C, Nedjati-Gilani G, et al. Using *Wolbachia* for dengue control: insights from modelling. *Trends Parasitol*. 2018;34:102-113.
19. World Health Organization Secretariat and the Sage Working Group on Dengue Vaccines. Background paper on dengue vaccines. April 2018. Available at: https://www.who.int/immunization/sage/meetings/2018/april/2_DengueBackgrPaper_SAGE_Apr2018.pdf?ua=1. Accessed February 26, 2020.
20. Dengvaxia (CYD-TDV). Summary of product characteristics. Sanofi; Lyon, France. September 2019. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/dengvaxia-epar-product-information_en.pdf. Accessed February 10, 2020.
21. Mardekian SK, Roberts AL. Diagnostic options and challenges for dengue and chikungunya viruses. *Biomed Res Int*. 2015;2015:834371.
22. World Health Organization. Dengue guidelines for diagnosis, treatment, prevention, and control. 2009. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/n/whodenge/>. Accessed April 14, 2020.

23. Blacksell SD. Commercial dengue rapid diagnostic tests for point-of-care application: recent evaluations and future needs? *J Biomed Biotechnol*. 2012;2012:151967.
24. Pal S, Dauner AL, Mitra I, et al. Evaluation of dengue NS1 antigen rapid tests and ELISA kits using clinical samples. *PLoS One*. 2014;9:e113411.
25. Hunsperger EA, Yoksan S, Buchy P, et al. Evaluation of commercially available diagnostic tests for the detection of dengue virus NS1 antigen and anti-dengue virus IgM antibody. *PLoS Negl Trop Dis*. 2014;8:e3171.
26. Andries AC, Duong V, Ngan C, et al. Field evaluation and impact on clinical management of a rapid diagnostic kit that detects dengue NS1, IgM and IgG. *PLoS Negl Trop Dis*. 2012;6:e1993.
27. Hunsperger EA, Muñoz-Jordán J, Beltran M, et al. Performance of dengue diagnostic tests in a single-specimen diagnostic algorithm. *J Infect Dis*. 2016;214:836-844.
28. Capeding MR, Tran NH, Hadinegoro SRS, et al. Clinical efficacy and safety of a novel tetravalent dengue vaccine in healthy children in Asia: a phase 3, randomised, observer-masked, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2014;384:1358-1365.
29. Villar L, Dayan GH, Arredondo-García JL, et al. Efficacy of a tetravalent dengue vaccine in children in Latin America. *N Eng J Med*. 2015;372:113-123.
30. Hadinegoro SR, Arredondo-García JL, Capeding MR, et al. Efficacy and long-term safety of a dengue vaccine in regions of endemic disease. *N Engl J Med*. 2015;373:1195-1206.
31. Sridhar S, Luetdke A, Langevin E, et al. Effect of dengue serostatus on dengue vaccine safety and efficacy. *N Eng J Med*. 2018;379:327-340.
32. Sanofi. Sanofi updates information on dengue vaccine. November 29, 2017. Press release. Available at: <https://www.sanofi.com/en/media-room/press-releases/2017/2017-11-29-17-36-30>. Accessed April 7, 2020.
33. Imperial College London. Dengue Transmission Map. 2020. Available at: https://mrcdata.dide.ic.ac.uk/_dengue/dengue.php. Accessed February 26, 2020.
34. Rocha ES, Oliveira JG, Santos JR, et al. Recombinant envelope protein-based enzyme immunoassay for IgG antibodies is comparable to neutralization tests for epidemiological studies of dengue infection. *J Virol Methods*. 2013;187:114-120.
35. World Health Organization. Dengue and severe dengue. November 2019. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dengue-and-severe-dengue>. Accessed February 10, 2020.
36. Mahalingam S, Herring BL, Halstead SB. Call to action for dengue vaccine failure. *Emerging Infectious Diseases*. 2013;19:1335-1336.
37. Nature. Dengue viruses. 2014. Available at: <https://www.nature.com/scitable/topicpage/dengue-viruses-22400925/>. Accessed February 10, 2020.
38. Wilder-Smith A, Hombach J, Ferguson N, et al. Deliberations of the Strategic Advisory Group of Experts on Immunization on the use of CYD-TDV dengue vaccine. *Lancet Infect Dis*. 2019;19:e31-e38.
39. Thomas SJ, Rothman AL. Trials and tribulations on the path to developing a dengue vaccine. *Am J Prev Med*. 2015;49:S334-S344.
40. Halstead SB, Aguiar M. Dengue vaccines: Are they safe for travelers? *Travel Med Infect Dis*. 2016;14:378-383.
41. Leo YS, Wilder-Smith A, Archuleta S et al. Immunogenicity and safety of recombinant tetravalent dengue vaccine (CYD-TDV) in individuals aged 2–45 y: phase II randomized controlled trial in Singapore. *Hum Vaccines Immunother*. 2012;8:1259-1271.
42. Tran NH, Luong CQ, Vu TQH et al. Safety and immuno-genicity of recombinant, live attenuated tetravalent dengue vaccine (CYD-TDV) in healthy Vietnamese adults and children. *J Vaccines Vaccin*. 2012;3:1-7.
43. Godói IP, Lemos LL, de Araújo VE, et al. CYD-TDV dengue vaccine: systematic review and meta-analysis of efficacy, immunogenicity and safety. *J Comp Eff Res*. 2017;6:165-180.
44. Nichol KL. Improving influenza vaccination rates among adults. *Cleve Clin J Med*. 2006;73:1009-1015.
45. Lode H, Ludwig E, Kassianos G. Pneumococcal infection – low awareness as a potential barrier to vaccination: results of a European study. *Adv Ther*. 2013;30:387-405.
46. Alici DE, Sayiner A, Unal S. Barriers to adult immunization and solutions: Personalized approaches. *Hum Vaccin Immunother*. 2017;13:213-215.

Abreviaturas

ARN: ácido ribonucleico

CT: corticoesteroides por vía tópica

CYD: vacuna quimérica con el virus de la fiebre amarilla

CYD-TDV: vacuna quimérica tretravalente con el virus de la fiebre amarilla y el virus del dengue

DEN: virus del dengue

ELISA: enzimoimmunoanálisis de adsorción

FFIP: tejidos fijados con formol e incluidos en parafina

HI: inhibición de la hemaglutinación

i.v.: intravenoso

IFA: ensayos de inmunofluorescencia indirecta

Ig: inmunoglobulina

IgG: inmunoglobulina G

IgM: inmunoglobulina M

LCR: líquido cefalorraquídeo

MNt: microneutralización

NS1: proteína no estructural

OMS: Organización Mundial de la Salud

PCR: reacción en cadena de la polimerasa

PDR: prueba de diagnóstico rápido

PNRP: prueba de neutralización por reducción de placas

RT-PCR: reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa

UV: ultravioleta

Cláusula de exención de responsabilidad

Este documento es solo para fines educativos. No se otorgará ningún crédito de Educación Médica Continuada (CME) por leer los contenidos de este documento. Para participar en esta actividad, acceda a: www.medscape.org/anthology/dengue

Para cualquier consulta relacionada con el contenido de esta actividad, póngase en contacto con el proveedor de esta actividad formativa en CME@webmd.net.

Para obtener asistencia técnica, póngase en contacto con CME@medscape.net

La actividad educativa aquí presentada puede incluir situaciones simuladas basadas en casos. Los pacientes que se describen en esas situaciones son ficticios y no se pretende establecer ni se debe inferir ninguna relación con pacientes reales.

El material aquí presentado no refleja necesariamente las opiniones de WebMD Global, LLC, o de las empresas que patrocinan los programas educativos en medscape.org. Estos materiales pueden incluir productos terapéuticos que no han sido aprobados por la Agencia Europea de Medicamentos para su uso en Europa y para usos no recogidos en la ficha técnica de productos aprobados. Antes de utilizar cualquiera de los productos terapéuticos que aquí se comentan, se debe consultar a un profesional sanitario cualificado. Los lectores deben verificar toda la información y los datos antes de tratar a pacientes o aplicar cualquiera de los tratamientos que se describen en esta actividad educativa.

Medscape Education © 2019 WebMD Global, LLC