

UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS AMÉRICAS

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

ESCUELA DE MEDICINA Y CIRUGÍA



TÍTULO

Análisis para posible implementación de la vacuna CYD-TDV contra el virus del Dengue en el esquema de vacunación de Costa Rica, según estudios en Brasil para la disminución de la tasa de incidencia viral anual en población de 9 a 16 años

Nombre del/los sustentantes(s):

Fallas López Sofía Raquel

Loría Fernández Fiorela

Tutor:

Dr. Giancarlo Jiménez Alfaro

Año 2024

Modalidad de tesis para obtener para optar por el grado de Licenciatura en Medicina y Cirugía

I. Resumen

El dengue es una infección viral que es transmitida por el mosquito *Aedes aegypti*, se han descrito cuatro tipos de serotipos, nombrados como DENV-1, DENV-2, DENV-3 y DENV-4. Es común que se presente en zonas húmedas y cálidas, zonas tropicales y subtropicales del mundo. Dentro de los síntomas que puede presentar una persona contagiada se encuentran fiebre alta, náuseas, vómitos, dolores musculoesqueléticos, rash, entre otros, cuyos síntomas suelen durar alrededor de 2 a 7 días.

La enfermedad puede presentarse de forma leve, pero hay casos en que la gravedad es mayor, por lo cual es importante tener presentes los signos de alarma que pueden llevar al profesional de salud a identificar situaciones que pueden poner en riesgo la salud del paciente. Por lo anterior es de suma importancia recordar que también existen poblaciones en riesgo entre las que se puede mencionar las mujeres embarazadas, niños y pacientes con uso de fármacos como los trombolíticos.

La incidencia del dengue en el país ha sido fluctuante desde el año 1993 donde por primera vez se identificó un caso, pero recientemente el 2023 significó un año en el que su incidencia tuvo un aumento significativo según la vigilancia epidemiológica del país.

Hoy existen diferentes vacunas, varias aún se encuentran en diferentes fases de estudio, donde su fin en común ha sido que su efecto sea tetravalente. Dentro de ellas se nombran 3 que han sido las que han tenido una mejor evidencia según estudios, como CYD-TDV, TV003/TV005 y la TAK 003.

Este Trabajo de Investigación tiene como objetivo general analizar la implementación de la vacuna CYD-TDV contra el virus del Dengue en el esquema de vacunación de Costa Rica, según estudios realizados en Brasil en población de 9 a 16 años.

El presente estudio, se basa en una revisión bibliográfica de artículos científicos existentes sobre la vacuna contra el virus del dengue, de tipo descriptiva porque busca especificar propiedades y características importante de la información analizada y con un enfoque mixto, cuantitativo, ya que se realizó una recolección de datos para un análisis estadístico y generar hipótesis a raíz de esta y cualitativo porque en base a la información analizada se van a generar nuevas interrogantes, percepciones y conclusiones.

II. Agradecimientos

Primero agradezco a Dios, porque me ha dado la vida, salud y sabiduría para lograr paso a paso todo lo que ha sido este proceso de la carrera. A mami, papi y Ju, gracias por ser parte fundamental de todo este camino, por siempre estar presentes en los momentos buenos y no tan buenos, porque sabemos que el camino no ha sido fácil, pero juntos ha sido mejor. Gracias mami, porque usted más que nadie ha vivido este proceso al lado mío, infinitamente agradecida por todos sus esfuerzos para lograr que pudiese estudiar la carrera de mis sueños y por creer en mí desde el día 1, por acompañarme en mis noches y madrugadas de estudio y siempre recordarme la capacidad que tengo para lograr mis sueños. A papi porque sin importar la hora y lugar, siempre iba por mí después de clases, por siempre desearme lo mejor y apoyarme en todo momento que lo necesitara. A mi macha, mi cómplice y mejor amiga, gracias Ju porque no sé qué sería de mi vida sin usted, aunque muy difícil ha sido compartir el amor por la medicina, siempre has estado ahí durante este proceso. Los amo, gracias porque sin ustedes, no hubiese sido lo mismo. A mi familia y mis angelitos abue y Pri, porque sin duda alguna, cada una de las adversidades y situaciones nos han hecho más fuertes los últimos años, me han recordado y ayudado a tener presente mi propósito de la profesional que quiero ser con mis pacientes y sus familiares. Gabriel, gracias por siempre animarme, apoyarme y recordarme tener paz y confianza a pesar de las adversidades del camino y por todo el apoyo que nos brindó en este proceso, te amo.

A mis compañeros que he podido conocer durante la carrera, porque cada uno ha dejado una huella en mi corazón y vida, gracias por compartir este loco sueño de la medicina, por todas las traspasadas estudiando, por llorar y reír juntos en diferentes situaciones, pero sin perder de vista nuestra misión como futuros profesionales y gracias porque muchos han llegado a convertirse en grandes amigos y personas para mí.

A Sofi, gracias porque a pesar de las circunstancias durante este proceso, logramos sacar nuestra investigación adelante, por el esfuerzo y dedicación, por ser una amiga con la que he podido compartir muchos momentos desde que nos conocimos.

Fiorela

Le agradezco a Dios por permitirme llegar a este momento a pesar de las adversidades vividas en el camino, por darme fuerzas y salud para seguir adelante. Le agradezco profundamente a mis abuelos, que sin ellos nada de lo que he logrado sería posible, a mi abuelo que sin ninguna queja siempre ha estado para mí en cualquier momento y hora, siempre guiándome. A Lulú que siempre tiene las palabras indicadas para mí, que fue la primera persona en creer en mí y animarme a estudiar medicina. A mi mamá que con amor y paciencia siempre me ayuda en todo, me guía y da fuerzas en todo momento, me da palabras de aliento cuando más las necesito y me escucha. Gracias por ser mi sostén en todo momento.

A toda mi familia que siempre han estado conmigo, me apoyan y me animan, que han sido parte de este largo proceso y me recuerdan día con día lo capaz que soy de lograr lo que me proponga.

A mi novio Luis, que ha estado conmigo todos estos años, que siempre me apoya y me ayuda a salir adelante cuando lo necesito, por acompañarme en las madrugadas de estudio, porque siempre tiene las palabras indicadas. Gracias por ser un excelente ser humano y sobre todo un excelente compañero de vida.

A Fio, mi compañera de mil noches de estudio, mi compañera de tesis y sobre todo mi amiga. Sin sus esfuerzos en este trabajo nada sería posible. Gracias por la confianza y el compromiso, no sería lo mismo sin usted.

Sofía

III. Dedicatoria

Dedicado a todas aquellas personas que se han visto contagiadas por el virus del Dengue porque a pesar de que existen diferentes escenarios en los que se puede presentar según su gravedad, su manejo y tratamiento muchas veces no proporciona un bienestar integral en el paciente porque no existe un tratamiento específico para este, sino solamente para tratar los síntomas que produce el virus. Nuestro fin para ustedes es el estudiar el implemento de la vacuna para mitigar los efectos de la enfermedad en las personas.

Fiorela y Sofía

IV.	Tabla de contenidos	
I.	Resumen.....	ii
II.	Agradecimientos	iii
III.	Dedicatoria	v
IV.	Tabla de contenidos.....	vi
V.	Lista de tablas.....	xi
VI.	Lista de figuras	xii
VII.	Lista de gráficos	xiii
VIII.	Lista de abreviaturas	xiv
	CAPÍTULO I – INTRODUCCIÓN	1
1.1.	Introducción	2
1.2.	Planteamiento del problema.....	3
1.3.	Objetivos	4
1.3.1.	Objetivo general.....	4
1.3.2.	Objetivos específicos	4
1.3.2.1.	Describir las diferentes vacunas existentes contra el virus del dengue y según la evidencia, cómo Brasil ha implementado su uso en el Sistema Nacional de Salud.....	4
1.3.2.2.	Reconocer la incidencia del dengue en Costa Rica, entre los años 2023-2024 e identificar los factores y pasos determinantes a nivel nacional para la implementación de la vacuna contra el dengue.	4
1.3.2.3.	Evaluar con base en los diferentes estudios de la vacuna contra el virus del Dengue, la implementación de la vacuna contra el dengue en el esquema de vacunación costarricense.	4
1.4.	Justificación.....	5
1.5.	Antecedentes	9
1.5.1.	Antecedentes Internacionales	9

1.5.2.	Antecedentes nacionales	10
1.5.3.	Antecedentes locales	10
CAPÍTULO II - MARCO TEÓRICO		11
2.1	Generalidades del dengue	12
2.1.1	Definición	12
2.1.2	Historia	12
2.1.3	Etiología	13
2.1.4	Características del <i>Aedes aegypti</i>	13
2.1.4.1	Hábitat.....	14
2.1.4.2	Ciclo de vida	14
2.1.4.3	Actividad.....	17
2.1.5	Serotipos	17
2.1.6	Factores de riesgo	19
2.1.7	Picadura y transmisión	19
2.1.8	Clasificación del dengue según la OMS.....	20
2.1.8.1	Dengue sin signos de alarma -DSSA	20
2.1.8.2	Dengue con signos de alarma-DCSA	20
2.1.8.3	Dengue grave-DG	21
2.1.9	Diagnósticos diferenciales.....	22
2.1.10	Manejo del paciente con dengue y dengue grave	22
2.1.11	Manifestaciones y evolución clínica	23
2.1.11.1	El virus del dengue se divide en 3 fases:	24
2.1.12	Criterios de hospitalización por dengue	26
2.1.13	Criterios de alta en pacientes con dengue.....	27
2.1.13.1	Criterios clínicos ³⁵ :	27

2.1.13.2 Criterios de laboratorio ³⁵ :	27
2.1.14 Diagnóstico	27
2.1.14.1 Técnicas de aislamiento del virus	27
2.1.14.2 Limitaciones prácticas en el aislamiento de virus ²¹	28
2.1.14.3 Pruebas de amplificación de ácidos nucleicos	28
2.1.14.4 Detección de antígenos	29
2.1.14.5 Pruebas serológicas	29
2.1.15 Tratamiento	31
2.1.15.1 Tratamiento para dengue sin signos de alarma	31
2.1.15.2. Tratamiento en pacientes con dengue con signos de alarma ⁷ :	32
2.1.15.3 Tratamiento en pacientes con dengue grave	33
2.1.15.4 Pacientes con dengue con criterios de manejo hospitalario	34
2.1.15.5 Sangrado grave	35
2.1.15.6 Manejo de fiebre	35
2.1.15.7 Manejo de fuga del plasma	35
2.1.15.8 Manejo del shock	35
2.1.16 Manejo del dengue en poblaciones especiales	35
2.1.16.1 Manejo de pacientes embarazadas	35
2.1.16.2 Manejo del dengue en bebés	36
2.1.16.3 Pacientes con uso de tratamiento antitrombótico	37
2.1.17 Países con mayor incidencia y letalidad	38
CAPÍTULO III - MARCO METODOLÓGICO	40
3.1 Tipo de Investigación	41
3.2 Fuentes de información	42
3.3 Criterios de búsqueda	42

3.4 Población.....	43
3.5 Muestra.....	43
3.6 Variables	43
3.7 Criterios de inclusión y exclusión	43
3.7 Proceso de selección de la información	44
3.8 Clasificación según niveles de evidencia.....	44
3.9 Limitantes.....	44
CAPÍTULO IV - ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS	45
4.1 Vacunas del Dengue.....	46
4.1.1 CYD-TDV o Denvaxia.....	48
4.1.2 TV003/TV005	52
4.1.3 TAK-003 (DENVax).....	53
4.1.4 Estudio clínico de las vacunas	54
4.1.5 Contraindicaciones	54
4.2 Historia del dengue en Brasil.....	55
4.2.1 Inicio de la vacuna en Brasil	56
4.2.1.1 Costo de la vacuna en Brasil.....	56
4.2.1.2 Beneficios desde su implementación y la disminución en la incidencia	57
4.2 Dengue en Costa Rica	57
4.2.1 Historia del dengue en Costa Rica.....	57
4.2.2 Incidencia	59
4.2.3 ¿Cómo se trata el dengue en Costa Rica?.....	65
4.2.4 Serotipos existentes en el país	71
4.2.4.1 Vigilancia virológica del dengue	72
4.2.5 Lineamientos nacionales para el control del dengue	79

4.2.5.1 Prevención	79
4.2.6 Vigilancia del dengue en Costa Rica.....	82
4.2.7 Vigilancia serológica del dengue.....	84
4.2.8 Clasificación clínica y fases de la enfermedad en Costa Rica.....	84
4.2.8.1 Caso sospechoso	84
4.3 Estudio de la implementación de la vacuna en Costa Rica.....	86
4.3.1 Factores determinantes para implementar la vacuna.....	88
4.3.2. Cuadro de estudios de vacunas.....	89
CAPÍTULO V - CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....	94
5.1 Conclusiones	95
5.2 Recomendaciones.....	102
CAPÍTULO VI - REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	104
6.1 Referencias Bibliográficas	105
CAPÍTULO VII- ANEXOS.....	116
7.1 Tabla de Sackett.....	116

V. Lista de tablas	
Tabla 1. Criterios de búsqueda.....	42
Tabla 2. Criterios de inclusión y exclusión.....	43
Tabla 3. Porcentajes de artículos según nivel de evidencia.	44
Tabla 4. Tasa media de incidencia y porcentaje acumulado de casos de dengue en Centroamérica durante el periodo de 2005-2014.	60
Tabla 5. Listado de regiones de Costa Rica afectadas por el virus del dengue, ordenadas de manera descendente.....	62
Tabla 6. Distribución de los serotipos según la región de procedencia de la muestra, en el año 2023.....	79
Tabla 7. Cuadro comparativo de estudios realizados de las diferentes vacunas existentes	90

VI. Lista de figuras	
Figura 1. Huevos del <i>Aedes aegypti</i>	14
Figura 2. Larvas	15
Figura 3. Pupa	15
Figura 4. Mosquito saliendo de la pupa	16
Figura 5. Mosquito adulto	16
Figura 6. Ciclo de vida del <i>Aedes aegypti</i>	17
Figura 7. Evolución clínica de la infección por dengue.....	26
Figura 8. Composición de la vacuna Dengvaxia.....	49
Figura 9. Diseño molecular de la vacuna TV003/TV005	52
Figura 10. Composición de la vacuna Tak-003	53
Figura 11. Número de casos de dengue reportados en Costa Rica, en 1990-2000	58
Figura 12. Costa Rica: Casos y tasas de dengue por región a la semana epidemiológica 26, 2024 (Tasa por 100.000 hab.).	63
Figura 13. Distribución espacial de los serotipos de dengue, Costa Rica.....	64
Figura 14. Criterios para decidir sobre la introducción de nuevas vacunas	88

VII. Lista de gráficos

Gráfico 1. Casos de dengue por semana epidemiológica, Costa Rica	63
Gráfico 2. Distribución de los serotipos de dengue, identificados según semana epidemiológica.	73
Gráfico 3. Distribución de muestras positivas por dengue según semanas epidemiológicas, de manera comparativa entre los años 2022-2023.	74
Gráfico 4. Distribución de los diferentes serotipos, en las provincias y distritos de Costa Rica	77
Gráfico 5. Casos notificados de dengue por año en América	87

VIII. Lista de abreviaturas

CCSS: Caja Costarricense del Seguro Social

CYD-TDV: Vacuna Tetravalente de la Fiebre Amarilla y Dengue. Dengvaxia

DENV: Infecciones por el virus del dengue

DENV-1: Infecciones por el virus del dengue, serotipo 1

DENV-2: Infecciones por el virus del dengue, serotipo 2

DENV-3: Infecciones por el virus del dengue, serotipo 3

DENV-4: Infecciones por el virus del dengue, serotipo 4

ELISA: Ensayo Inmuneabsorbente Ligado a Enzimas

HI: Ensayo de Inhibición de la Hemaglutinación

INCIENSA: Instituto Costarricense de Investigación y Enseñanza en Nutrición y Salud

NAAT: Amplificación de Ácido Nucleico

NS1: Proteína No Estructural

OMS: Organización Mundial de la Salud

OPS: Organización Panamericana de la Salud

PCR: Proteína C Reactiva

RTPCR: Reacción de la Cadena Polimerasa

SINOVAC: Sistema Nominal de Vacunación

SNC: Sistema Nervioso Central

**CAPÍTULO I –
INTRODUCCIÓN**

1.1.Introducción

La presente investigación analiza la eficacia de la implementación de la vacuna CYD-TDV contra el virus del Dengue en el esquema de vacunación pediátrica de Costa Rica.

Se muestran características generales sobre el virus del dengue y del mosquito *Aedes aegypti*, sus efectos en la salud y como el médico desde un primer nivel de atención en salud debe tratar, con base en las guías y actualizaciones recientes al paciente, para mejores prácticas clínicas en el diagnóstico y tratamiento oportuno.

La incidencia actual en Costa Rica ha ido en aumento los últimos años, por lo que se considera importante que, además de las diferentes estrategias de prevención ya existentes en el país, la implementación de la vacuna podría ser de gran eficacia para la disminución de casos graves en pacientes que ya han estado expuestos a otros serotipos del virus anteriormente.

Se analiza si con la implementación de la vacuna los gastos en salud generados por internamientos y medicamentos en pacientes con reinfecciones pueden verse disminuidos, generando un impacto positivo en el sistema de salud costarricense.

Se estudiará cómo ha sido la eficacia, viabilidad y costos de la vacuna en Brasil, que fue el primer país en implementarla y como ha impactado su sistema de salud y la disminución de su incidencia.

1.2.Planteamiento del problema

En Costa Rica la incidencia de casos del virus del Dengue ha ido en aumento anualmente, incluso con internamientos, afectan la salud de manera significativa en la población del país. Según el Ministerio de Salud en el año 2023 el total de casos que se presentaron fue de 30,649 y en comparación con el año 2022, se reportaron 7 485, en el cual se observa un aumento del 309.47 %. La provincia que registró más casos en el 2023 fue Limón. ¹

A nivel mundial el Dengue es considerado como una enfermedad emergente, según la OMS en la actualidad cerca de la mitad de la población mundial está expuesto a enfermarse y cada año se producen cerca de 100-400 millones de infecciones. ²

Existen cuatro serotipos del virus del Dengue (DENV-1, DENV-2, DENV-3, DENV4) que han sido identificados en la Región de las Américas, Costa Rica es uno de los países que reporta la circulación simultánea de los cuatro. ³

Generalmente en el país y en otros países a nivel mundial se habla de la prevención a nivel de eliminación de criaderos, uso de repelente, fumigación, entre otras acciones, pero poco se habla de la implementación de la vacuna existente para prevenir el contagio de este virus en pacientes que ya lo han adquirido anteriormente. En Costa Rica la vacuna Dengvaxia solamente se encuentra a nivel privado, en algunas farmacias del país y se deben aplicar 3 dosis, la cual tiene un costo elevado, por lo que no se encuentra al alcance de la mayoría de la población costarricense, sumado al desconocimiento de su existencia.

Se considera que el virus del Dengue es una problemática a nivel nacional, por lo cual, surge la interrogante: ¿Es la vacuna del dengue indispensable en el esquema de vacunación para la disminución de la incidencia viral y sus complicaciones en la población pediátrica en Costa Rica?

1.3.Objetivos

1.3.1. Objetivo general

1.3.1.1.Analizar la implementación de la vacuna CYD-TDV contra el virus del Dengue en el esquema de vacunación de Costa Rica, según estudios realizados en Brasil en una población de 9 a 16 años.

1.3.2. Objetivos específicos

1.3.2.1.Describir las diferentes vacunas existentes contra el virus del dengue y según la evidencia, cómo Brasil ha implementado su uso en el Sistema Nacional de Salud.

1.3.2.2. Reconocer la incidencia del dengue en Costa Rica, entre los años 2023-2024 e identificar los factores y pasos determinantes a nivel nacional para la implementación de la vacuna contra el dengue.

1.3.2.3. Evaluar con base en los diferentes estudios de la vacuna contra el virus del Dengue, la implementación de la vacuna contra el dengue en el esquema de vacunación costarricense.

1.4. Justificación

La enfermedad del dengue, conocida como “fiebre rompe huesos” en el siglo XVIII, se presentó como epidemia en países de América como Brasil, Venezuela, Islas del Caribe y Antillas, México y Centroamérica en el siglo XX. En Costa Rica, en abril de 1949 se trabajó por erradicar el *Aedes aegypti*, dio como resultado la primera etapa de erradicación y en el año 1960 la verificación final de la ausencia del vector en el país. Durante los años sesenta y ochenta el vector se introdujo en diferentes comunidades y provincias del país, pero para el año 1993 se detectó en localidades que históricamente habían estado libres de este, por lo que desde este año se ha mostrado un patrón endo-epidémico con afectación de todo el país.

4

En Costa Rica, desde que inició la epidemia del dengue en el año 1993 y hasta el 2016, aproximadamente 370,000 personas han enfermado por este virus, que es transmitido por el mosquito *Aedes aegypti*. Con la llegada de la época lluviosa cada año proliferan los criaderos del mosquito *Aedes aegypti*, por lo que las autoridades de salud recomiendan redoblar la vigilancia y los esfuerzos para eliminarlos.⁵

Se han registrado cuatro serotipos del dengue, DEN-1, DEN-2, DEN-3 y DEN-4 y existen diferentes variantes genotípicas para cada uno. La infección por alguno de los serotipos, seguida por uno diferente aumenta el riesgo de padecer dengue grave, incluso puede llevar a la muerte.⁵ El primer contagio que adquiere una persona por cualquiera de los cuatro virus existentes, se le llama “dengue clásico” y la persona solamente lo contrae una única vez por este serotipo, pero queda expuesta a los otros que se han sido registrados.⁶

La mayoría de los casos son asintomáticos o leves por lo que los pacientes no acuden a un centro médico, y el número real de casos de dengue es mayor a lo que se registra. Muchos casos se diagnostican como enfermedades febriles.⁷

Es el Dengue un problema de Salud Pública y el principal huésped el ser humano, sumado que en Costa Rica no existe actualmente un tratamiento específico para el dengue, la implementación de la vacuna se debería sumar a medidas preventivas para la transmisión del virus.

Según la evidencia, a nivel nacional las zonas con climas cálidos, zonas bajas o costeras, como Puntarenas, Limón y Guanacaste son donde se presenta el mayor desarrollo del mosquito y las que contabilizan más casos cada año, aún así en zonas de áreas frías y con mayor altura como en San José, La Carpio, Pavas, Santa Ana, Uruca, Ciudad Colón, Desamparados, entre otros también registran casos.⁸

Aún no se conocen todos los determinantes que llevan a la enfermedad grave, pero se han reconocido algunos factores de riesgo de dengue grave: edad menor de 15 años, embarazo, comorbilidades (diabetes mellitus, hipertensión arterial, asma, enfermedad hepática previa), entre otros.⁹

Es una enfermedad que afecta a personas de todas las edades, con síntomas que varían entre una fiebre leve a una fiebre incapacitante, acompañado de dolor intenso de cabeza, dolor detrás de los ojos, dolor en músculos y articulaciones y eritema.¹⁰

Durante las últimas dos décadas, se han realizado estudios para el desarrollo de vacunas seguras y efectivas para la prevención de las infecciones causadas por el virus del dengue, por lo que alrededor de siete vacunas contra el DENV han pasado por procesos para evaluar su seguridad y eficacia, sin embargo, actualmente solo 3 de ellas han demostrado resultados de interés como lo son Dengvaxia, TV003 y TAK-003. Actualmente Denvaxia®, es la única vacuna autorizada y la TV-003/TV-005 y TAK-003 se encuentran en ensayos clínicos de fase III.¹¹

La vacuna CYD-TDV o Denvaxia, ha demostrado en ensayos clínicos, su eficacia y seguridad en individuos seropositivos, con incremento del riesgo de dengue severo en quienes cursaron la primera infección espontánea por dengue después de la vacunación (individuos seronegativos).⁹

La vacuna protege 80.3 % de las hospitalizaciones y 95.5 % de casos graves de dengue. De acuerdo con la edad, en individuos de 9 años o más la eficacia en prevención de hospitalizaciones fue de 80.8 % y de dengue grave 93.2 %.⁹

Brasil ha sido uno de los países que ha demostrado un patrón cíclico en el que se evidencian cambios de los serotipos predominantes, se observa también que los picos epidémicos se intercalan con períodos interepidémicos de 3 a 4 años, pero que su duración en los últimos años se ha visto disminuida. Se considera que hay relación entre los brotes de dengue y el cambio de los serotipos dominantes y que el intercambio de estos entre regiones de Brasil y otros países cercanos como Colombia y Panamá han jugado un papel importante en la aparición de nuevos brotes.¹²

En los años 1981 y 1982 se documenta la primera epidemia en Brasil, en Boa Vista, Roraima, se evidencian los cuatro serotipos existentes. En 1986 se registraron casos en Rio de Janeiro y algunas capitales de la región noroeste, desde entonces el dengue se ha presentado de manera continua en el país. El dengue presenta un patrón estacional, con un aumento en el número de casos y el riesgo de epidemias, principalmente entre los meses de octubre a mayo del año siguiente. El 21 de diciembre de 2023 se anuncia la incorporación de la vacuna contra el dengue en el Sistema Único de Salud, es una herramienta importante para que la enfermedad sea clasificada como prevenible gracias a esta, es Brasil el primer país en el mundo en contar con la vacuna en el sistema de Salud Público.¹³

Se debe destacar la relevancia del dengue para la Salud Pública y la necesidad de combatir el vector transmisor del virus.

El diagnóstico y tratamiento oportuno de los casos sospechosos de dengue se fundamentan en una adecuada evaluación clínica y epidemiológica, sin postergar el tratamiento inmediato que los pacientes deben recibir.⁷

Con la presente investigación se desea según evidencia internacional lograr la viabilidad de la implementación de la vacuna con el fin de la mejora en el sistema de salud costarricense, desde la cantidad de contagios anuales, las hospitalizaciones y formas graves de presentación de esta. La vacuna posee la capacidad de impactar de manera positiva la Salud Pública de Costa Rica, con prioridad en áreas geográficas con cargas elevadas del virus.

1.5. Antecedentes

Se realizaron consultas en diversas Universidades en Costa Rica para el presente Trabajo Final de Graduación, entre ellas Universidad Hispanoamericana, Universidad Latina, Universidad Internacional de las Américas, con el fin de determinar cuáles temas cuentan con información similar a la tesis presentada. Así como la revisión de artículos de revisión, en diversos sitios web como OPAC, ClinicalKey, Scielo, Dialnet

1.5.1. Antecedentes Internacionales

Según Sheng D, Yang, X, wei Y en su revisión “ Desarrollo de la vacuna del Dengue“, realizado en el 2020, la vacuna contra el dengue desarrollada clínicamente, CYD-TDV (Dengvaxia®), cumplimiento de las Directrices Internacionales para Nuevas Vacunas ha sido autorizada por varios países endémicos de dengue en Asia y América Latina para su uso en personas mayores de 9 años. Esta vacuna se construyó reemplazando los ARN prM/E de la YF17D (cepa vacunal del virus de la fiebre amarilla) con las secuencias correspondientes de los cuatro serotipos de dengue.¹⁴

Según Paredes C, con su estudio de “Eficacia de la vacunas contra el dengue en América Latina: revisión sistemática y metanálisis” realizado en el año 2023, su objetivo se basó en recopilar la distinta evidencia científica que permita determinar la eficacia de la vacunación contra el dengue en pacientes de América Latina, su demostración sobre los serotipos 1,2,3 y 4 del DENV y la seguridad de estas en la población. Se concluyó que las vacunas tetravalentes (CYD-TVD y TAK-003) tienen un 64 % de eficacia, con un rango del 60 a 69 %, pero consideran necesaria la aplicación de las vacunas sobre población seronegativa para lograr contar con una eficacia más sólida.¹⁰

Los autores Hernández A, Santos P, con su análisis de “Evidencia sobre eficacia y seguridad de la vacuna de dengue CVD-TDV y su potencial registro e implementación en el Programa de Vacunación Universal de México“ realizado en el año 2016, la evidencia científica relevante acumulada sobre eficacia y seguridad de la vacuna CYD-TDV es resultado de tres ensayos clínicos controlados, publicados de 2012 a 2015 en prestigiosas revistas científicas, realizados en Tailandia (CYD23), cinco países de Asia (CYD14) y cinco de América Latina (CYD15).¹⁵

1.5.2. Antecedentes nacionales

Actualmente no hay disponibles en Costa Rica estudios que se relacionen con la eficacia de la vacuna CYD-TDV, así como tampoco se encuentra la posibilidad de que esta se implemente en el país como esquema de vacunación, sin embargo, la misma fue aprobada en el 2016 en el país; lo cual destaca la importancia de que se realicen estos estudios.

1.5.3. Antecedentes locales

Según Chacón V, con su análisis del “Estudio de viabilidad basado en la eficacia y seguridad de la vacuna contra el dengue CVD-TDY, para su implementación en el esquema básico de vacunación de Costa Rica en niños mayores de 9 años” realizado en el año 2018, en Costa Rica, Universidad Internacional de las Américas. Sus objetivos se basan en comparar la eficacia de la vacuna contra el dengue CYD- TDV para cada uno de los serotipos de la enfermedad, definir la seguridad de la vacuna contra el dengue CYD-TDV por incidencia de reacciones adversas y determinar la situación legal de la vacuna contra el dengue CYD-TDV en los países con aprobación regulatoria. Se concluyó lo siguiente: a pesar de que Costa Rica es un país considerado endémico por la OMS, al ser la eficacia de CYD-TDV en dependencia de los serotipos circulantes, no es factible implementarla en el país porque existe predominancia de DENV2 del 2008 al 2018 y no se cuenta ni con un 50 % de eficacia vacunal para este serotipo.¹⁶

**CAPÍTULO II –
MARCO TEÓRICO**

2.1 Generalidades del dengue

2.1.1 Definición

El dengue es una enfermedad viral aguda, sistémica, endemo epidémica, se transmite por medio de la picadura de mosquitos hembra del género *Aedes* (principalmente *Aedes Aegypti*). Existen varios tipos de *Aedes*: *Ae. aegypti*, *Ae. albopictus*, *Ae. meiovittatus*, *Ae. scutellaris*. etc. El más importante es *Ae. aegypti*.⁷

Factores como la globalización, el cambio climático y la urbanización han impulsado que el virus del dengue presente una rápida expansión geográfica.¹⁷ Actualmente, el dengue es endémico en más de 100 países de las regiones tropicales y subtropicales del Sudeste Asiático, África, el Pacífico Occidental y las Américas.¹⁸

2.1.2 Historia

El virus del dengue se ha caracterizado por ser una enfermedad propia de países tropicales y subtropicales, se ha propuesto que el antepasado de estos virus surgió en un ciclo infeccioso en el que intervinieron primates y mosquitos y que la transmisión a los seres humanos se produjo de forma independiente para los cuatro tipos de virus hace sólo unos pocos cientos de años.¹⁹

Históricamente, no se ha determinado cuándo apareció por primera vez el DENV en poblaciones humanas, principalmente debido a que la enfermedad puede ser asintomática y, por ende, no diagnosticada. El registro más antiguo de dengue proviene de una enciclopedia médica china, que se remonta al 992 a. C.. Además, antes de fines del siglo XVIII ocurrieron epidemias intermitentes de una enfermedad específica, con una fuerte similitud con el dengue, en Asia y las Américas; por lo tanto, existe la hipótesis de que entre los siglos XIX y XX, el virus probablemente se propagó por los trópicos y subtrópicos.²⁰

Fue en el año de 1944 en Hawái, en donde el virus se aisló por primera vez y se denominó DEN 1. Igualmente, durante ese mismo año se identificó en Nueva Guinea otra cepa relacionada antigénicamente DEN 2 y en Manila se obtuvieron los serotipos 3 y 4 en 1956 y 1960, respectivamente, en pacientes con dengue hemorrágico. ¹⁹

2.1.3 Etiología

Su agente etiológico es el virus Dengue, del género Flavivirus, que posee cuatro serotipos (DENV1, DENV2, DENV3, DENV4). ¹

Los arbovirus (virus transmitidos por artrópodos) son un grupo taxonómicamente diverso de virus que son únicos en su transmisión entre vectores artrópodos y huéspedes vertebrados, están clasificados según relaciones antigénicas, morfología y mecanismos replicativos. ²¹

La infección por DENV se inicia en la piel cuando el mosquito infectado se alimenta de sangre, de esta manera inyecta el virus junto con proteínas salivales lo cual aumenta el reclutamiento de células inmunes susceptibles al sitio de la infección. ¹⁸

El genoma viral está constituido por un ARN de cadena sencilla y polaridad positiva, el cual codifica para una poliproteína que se fragmenta por la acción de proteasas virales y celulares para originar 10 proteínas virales individuales, tres estructurales y siete no estructurales. ²²

2.1.4 Características del Aedes aegypti

Se caracterizan por tener hábitos domiciliarios, viven dentro o cerca de las casas, pican tanto a las personas como a los animales. ²³

2.1.4.1 Hábitat

Se considera el *Aedes aegypti* el vector con un riesgo mayor de transmisión de arbovirus en América. Es un mosquito doméstico que es capaz de reproducirse en cualquier envase artificial o natural que contenga agua.²³

2.1.4.2 Ciclo de vida

El ciclo de vida del mosquito, desde el huevo, larva, pupa y adulto suele tardar en 7-10 días en completarse, los adultos tienen una vida de 4 a 6 semanas. La responsable de la transmisión de la enfermedad es el *Aedes aegypti* hembra, la cual, a diferencia del macho, es la única que se alimenta de sangre humana para el desarrollo de los óvulos y para su metabolismo.²³

Huevos: las hembras al alimentarse de sangre ponen sus huevos en las paredes internas de los recipientes con aguas estancadas, por arriba de donde llega el agua, estos se adhieren a este y pueden sobrevivir hasta 8 meses. Estos tienen un aspecto de tierra negra.²³

Figura 1. Huevos del *Aedes aegypti*



Fuente: Información tomada de Aegypti A, Albopictus A. Ciclo de vida del mosquito.²³

Larva: estas viven en el agua del recipiente, al agua cubrir los huevos, las larvas salen de estos. Gracias al agua estos logran crecer y aumentan su volumen corporal, rompiendo el corion que los contiene, salen de su antiguo esqueleto llamado exuvia.²³

Figura 2. Larvas



Fuente: Información tomada de Aegypti A, Albopictus A. Ciclo de vida del mosquito. ²³

Pupa: también llamadas crisálidas, viven en el agua. Cuando terminan su estadio 4 larval, se muda a lo que es conocido como pupa, esta etapa depende básicamente de la temperatura, ya que esta no se alimenta como lo hacía en su periodo de larva.²³

Figura 3. Pupa



Fuente: Información tomada de Aegypti A, Albopictus A. Ciclo de vida del mosquito. ²³

Figura 4. Mosquito saliendo de la pupa



Fuente: Información tomada de Aegypti A, Albopictus A. Ciclo de vida del mosquito. ²³

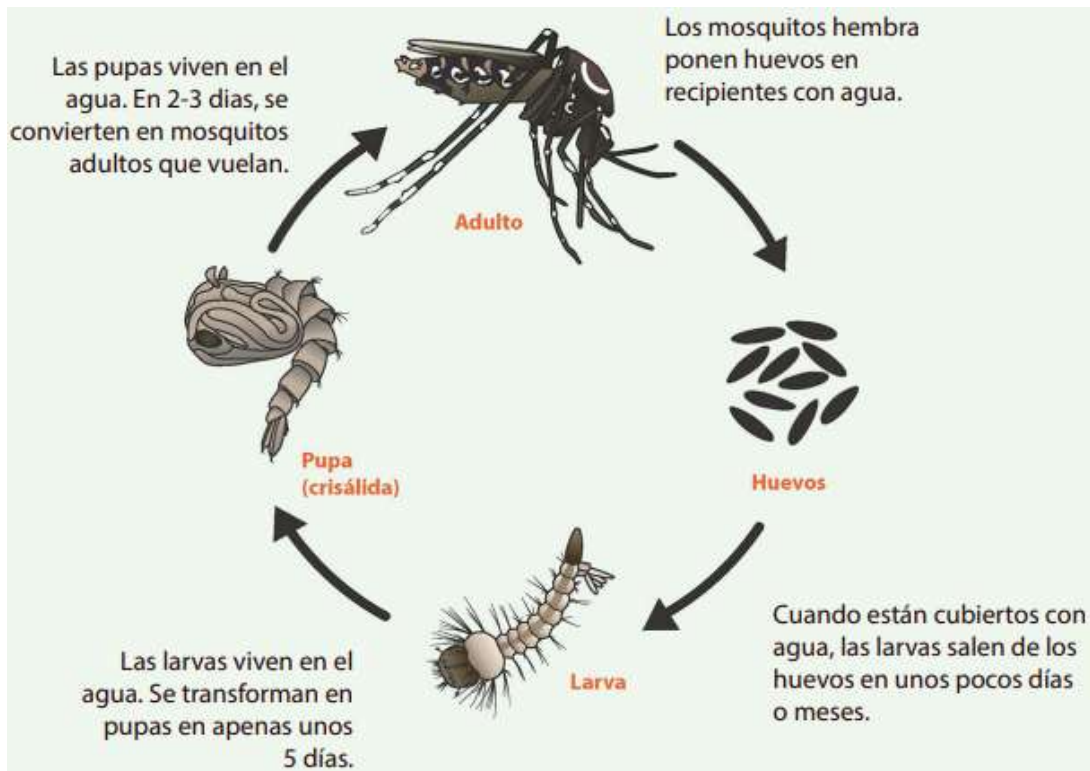
Adulto: Se le conoce como adulto cuando sale de la pupa, esto suele tardar entre 2 a 3 días. ²³

Figura 5. Mosquito adulto



Fuente: Información tomada de Aegypti A, Albopictus A. Ciclo de vida del mosquito. ²³

Figura 6. Ciclo de vida del Aedes aegypti



Fuente: Información tomada de Aegypti A, Albopictus A. Ciclo de vida del mosquito. ²³

2.1.4.3 Actividad

Los periodos en el que el mosquito es más activo y hay mayor riesgo de picaduras es principalmente en las primeras horas de la mañana y el anochecer, pero de igual manera las hembras necesitan continuar alimentándose durante el día, estas generalmente se alimentan cada 3 a 4 días. ²³

2.1.5 Serotipos

La infección por cualquier serotipo del virus puede causar diferentes rangos de síntomas clínicos, desde una enfermedad febril autolimitada hasta dengue hemorrágico. ²⁴

Para los cuatro serotipos existentes, hay variedades genotípicas. Cuando se infecta una persona por algún serotipo y se recupera de la misma, adquiere inmunidad de por vida contra ese serotipo y de manera temporal adquiere inmunidad cruzada contra los otros tres serotipos, sin embargo, infecciones posteriores por otros serotipos aumentan el riesgo de padecer dengue grave.²⁵

Los cuatro virus del dengue se llaman serotipos porque cada uno tiene interacciones con los anticuerpos en la sangre humana y dentro de cada serotipo existen distintos genotipos, que varían en la gravedad de la enfermedad.²¹

El DENV se puede clasificar en cuatro serotipos distintos (DENV1, DENV2, DENV3 y DENV4) que comparten aproximadamente un 65% de similitud en la secuencia de aminoácidos.²¹

En octubre de 2013 se agregó un quinto serotipo, después de haber sido aislado en el 2007 en Malasia. Están asociados con mayor severidad los serotipos 2 y 3.²⁷

Los serotipos DENV-4 y DENV-2 son más patogénicos que DENV-3 y DENV-1. Sin embargo, se debe tener en cuenta que las cepas del genotipo del sudeste asiático de DENV-2 son más virulentas que las cepas de otros genotipos, incluso se ha evidenciado un desplazamiento de las cepas locales del continente americano, por cepas pertenecientes al genotipo del sudeste asiático. Además, DENV-2 se ha relacionado con las formas de dengue grave, principalmente en los casos de infecciones secundarias porque los pacientes con infección secundaria por este serotipo presentan títulos virales más altos que los pacientes con infección secundaria por cualquiera de los otros serotipos.²²

Guatemala, Honduras, El Salvador y Nicaragua reportaron circulación de los cuatro serotipos, mientras que en Costa Rica y Panamá no hubo certeza de la circulación del DENV-4 y en República Dominicana no se reportó la circulación del DENV-3.²⁸

2.1.6 Factores de riesgo

Entre los factores de riesgo relacionados con el hospedero se encuentran las infecciones en menores de 15 años, en personas de la tercera edad, en mujeres gestantes o en personas con enfermedades de base como la diabetes o la desnutrición, pero el principal factor de riesgo es la preexistencia de anticuerpos no neutralizantes en segundas infecciones, fenómeno conocido como potenciación dependiente de anticuerpos.

Se puede explicar por el hecho de que gran parte de la población ya se encuentra inmunizada contra otros serotipos que han estado circulando porque la infección con un serotipo recientemente introducido para el cual no existen anticuerpos neutralizantes, pero sí anticuerpos heterólogos no neutralizantes hacen que la población sea más susceptible de desarrollar las formas severas de la enfermedad.²²

2.1.7 Picadura y transmisión

Aedes aegypti pica durante el día principalmente, las hembras únicamente se alimentan de sangre (hematófagas), para poner huevos. Prefieren picar seres humanos (antropofílicos) en lugar de otras especies. Puede picar durante la noche y en zonas iluminadas, ataca desde abajo o desde atrás, principalmente pies y tobillos.²⁹

La transmisión del dengue no se da de persona a persona. El contagio es a través del mosquito *Aedes aegypti*, siempre y cuando esté infectado.³⁰

El cambio climático influye en el incremento de los casos, el dengue se da, sobre todo en zonas urbanas de climas tropicales y subtropicales, sin embargo, el calentamiento global hace que haya casos incluso en zonas cada vez más alejadas de los trópicos, incluso siendo capaces los mosquitos de sobrevivir a inviernos en Europa y Sudamérica.³¹

2.1.8 Clasificación del dengue según la OMS

2.1.8.1 Dengue sin signos de alarma -DSSA

Se considera una persona portadora de dengue sin signos de alarma aquella que vive o ha viajado en los últimos 14 días a zonas con transmisión de dengue y presenta fiebre generalmente de 2 a 7 días de evolución y 2 o más de las siguientes manifestaciones presentes³²:

1. Náuseas/vómitos.
2. Exantema.
3. Cefalea/dolor retroorbitario.
4. Mialgia/artralgia.
5. Petequias o prueba del torniquete positiva.
6. Leucopenia.

Contemplan también en todo niño proveniente o que reside en zona con transmisión de dengue, con cuadro febril agudo usualmente entre 2 a 7 días y sin foco aparente.³²

2.1.8.2 Dengue con signos de alarma-DCSA

Se clasifica dengue con signos de alarma en todo caso de dengue que cerca de o preferentemente a la caída de la fiebre presenta uno o más de los siguientes signos³²:

1. Dolor abdominal intenso o dolor a la palpación del abdomen.
2. Vómitos persistentes.
3. Acumulación de líquidos (ascitis, derrame pericárdico).
4. Sangrado de mucosas.
5. Hipotensión postural (lipotimia).
6. Aumento progresivo del hematocrito.

2.1.8.3 Dengue grave-DG

Dengue grave se cataloga en todo caso de dengue que tiene una o más de las siguientes manifestaciones³²:

1. Choque o dificultad respiratoria debido a extravasación grave de plasma. Choque evidenciado por: pulso débil o indetectable, extremidades frías y llenado capilar > 2 segundos, presión de pulso ≤ 20 mmHg: hipotensión en fase tardía.
2. Sangrado grave: según la evolución del médico tratante (ejemplo: hematemesis, melena, metrorragia voluminosa, sangrado del sistema nervioso central (SNC).
3. Compromiso grave de órganos, como daño hepático (AST o ALT ≥ 1000 UI), SCN (alteración del estado de conciencia), corazón (miocarditis) u otros órganos.

Según la OMS, la infección por el virus dengue también se puede clasificar como²²:

- Primaria: cuando un individuo se infecta por primera vez con alguno de los serotipos
- Secundaria: cuando una persona se expone a una reinfección con el mismo serotipo o con uno diferente al de la infección primaria.

En una infección primaria se desarrolla una respuesta de anticuerpos caracterizada por un aumento lento de anticuerpos específicos tipo IgM, los cuales se pueden detectar entre el tercer a quinto día de la aparición de la enfermedad; dichos anticuerpos aumentan en un 80% y un 99 % para el día quinto y décimo, respectivamente. Por su parte, los anticuerpos IgG aparecen en títulos bajos al finalizar la primera semana de la enfermedad y aumentan lentamente hasta que se detectan por varios meses e incluso de por vida. En una infección secundaria los títulos de anticuerpos se elevan rápidamente, tipo IgG predominan aún en la fase aguda y persisten por 10 meses hasta de por vida, mientras que los anticuerpos tipo IgM pueden aparecer en muy bajos títulos en la etapa de convalecencia y en algunos casos son casi indetectables. ²²

2.1.9 Diagnósticos diferenciales

Para realizar un diagnóstico diferencial probable del virus, va a depender de la forma en que la enfermedad se presente, si el paciente tiene un cuadro de síndrome febril se puede pensar en enfermedades virales tanto digestivas como respiratorias, también en otros virus que también son transmitidos por el mosquito como el zika y chikungunya. Ante un síndrome exantemático febril, se debe descartar que se trate de un eritema infeccioso, mononucleosis infecciosa, enterovirus, sarampión, alguna reacción posterior a un fármaco o por zika y chikungunya.³³

Si el paciente se presenta en estado de shock, se debe descartar que esté se encuentre séptico, el dolor abdominal junto con fiebre puede hacer sospechar de algún cuadro de abdomen agudo o de una pielonefritis aguda. Por otro lado, si ya el paciente se encuentra con síndrome hemorrágico febril, no se debe pasar el considerar alguna enfermedad meningocócica o enfermedades importadas como fiebre amarilla y malaria grave, una leptospirosis o hantavirus.³³

2.1.10 Manejo del paciente con dengue y dengue grave

Una adecuada valoración inicial, clasificar la situación clínica y poder brindarle al paciente seguimiento clínico son puntos importantes para el manejo del paciente con dengue y de esta manera evitar complicaciones.³⁴

Se debe realizar una historia clínica que sea dirigida, así como un examen físico completo donde se evalúe el estado mental, estado de hidratación, situación hemodinámica, signos vitales respiratorios como la frecuencia cardiaca y tipo de respiración. Se debe evaluar si hay dolor abdominal, hepatomegalia o ascitis, así como rash cutáneo y sangrado.³⁴

Dentro de los datos clínicos de importancia está la fecha de inicio de síntomas o de la fiebre, la cantidad diaria de agua que se ingiere, si hay presencia de diarrea (cantidad de deposiciones diarias), diuresis (frecuencia, volumen), ver si hay presencia de signos de alarma o descartar diagnósticos diferenciales.^{7,34}

Se deben tomar datos epidemiológicos como: contacto con otro caso de dengue, viajes a zonas endémicas y si el paciente presenta algún factor de riesgo (embarazo, diabetes, obesidad, hipertensión arterial, así como su edad).³⁴

Una vez que el médico a cargo de realizar la historia clínica debería poder tener respuesta a diferentes preguntas como ¿se puede clasificar como casos sospechosos de dengue?, identificar en qué fase, ya sea febril, crítica o de recuperación es en la que se encuentra, identificar o descartar signos de alarma, identificar cuál es el estado tanto hemodinámico como de hidratación del paciente o descartar que se encuentra en shock, identificar las comorbilidades que este tiene y distinguir si el paciente requiere o no de traslado a un centro en el que se le pueda dar hospitalización y un seguimiento más adecuado de sus signos y síntomas.³³

2.1.11 Manifestaciones y evolución clínica

El dengue tiene un periodo de incubación de 5 a 8 días. La infección puede ser asintomática o sintomática (20 % de los casos). Cuenta con un espectro clínico variado en pacientes sintomáticos, desde síntomas leves hasta severos con muerte.¹⁹

Entre las personas infectadas con DENV, aproximadamente entre el 60 % y el 80 % son asintomáticas o tienen infecciones subclínicas, con un mayor riesgo de enfermedad en la infección secundaria, particularmente entre aquellos con intervalos más largos desde la infección previa por DENV.¹⁸

2.1.11.1 El virus del dengue se divide en 3 fases:

2.1.11.1.1 Fase febril

Se caracteriza por fiebre repentina de alto grado y deshidratación, con una duración de 2 a 7 días, en esta fase se pueden asociar manifestaciones inespecíficas como artralgias, mialgias, eritema, dolor corporal generalizado, dolor retro ocular, cefalea, fotofobia y enrojecimiento facial. Un signo muy común que se presenta en esta fase es la bradicardia, porque la alta temperatura que presentan los pacientes no aumenta la frecuencia cardíaca.
19,36

La primera manifestación cutánea se da en las primeras 24-48 horas, con enrojecimiento del tronco, leve erupción morbiliforme pruriginosa (descrita como islas blancas en un mar rojo), puede ser encontrada en un 50 %.¹⁹

Se pueden encontrar manifestaciones hemorrágicas, desde petequias, equimosis, sangrado bucal y signo de torniquete positivo. Dentro de los signos menos comunes se encuentran la odinofagia, anorexia, náuseas y vómitos. En los laboratorios se pueden encontrar trombocitopenia, leucopenia y aumento del hematocrito.¹⁹

2.1.11.1.2 Fase crítica

Se caracteriza por fuga de plasma, hemorragia, shock, deterioro multiorgánico con una duración de 24-48 horas, entre los días 3 y 7 de la enfermedad.¹⁹

Los pacientes generalmente empeoran en el periodo de efervescencia, a partir del cuarto día, donde la temperatura desciende y se mantiene entre 37.5-38 o existen casos en que la fiebre disminuye aún más de estos rangos, en este periodo se pueden observar síntomas temprano de aumento de la permeabilidad capilar, llevan al paciente a una fuga vascular, los pacientes que no presenten lo antes descrito tienen una mejoría significativa, mientras lo que la presentan, pueden desarrollar pérdida del volumen plasmático y llegar a presentar los más temidos signos de alarma. Es de suma importancia que la volemia sea tratada lo antes posible,

de una manera correcta y oportuna, idealmente muy pocas horas después de que el paciente presente los signos clínicos de una hipoperfusión tisular y aún más grave un shock hipovolémico.^{19,36}

Si el paciente tiene dengue con alguna de las siguientes características, se definirá como forma grave.¹⁹:

- Fuga severa de plasma, lo cual conduce a shock y/o acumulación de líquido con dificultad respiratoria.
- Sangrado severo.
- Deterioro grave de órgano.

El shock se da por un aumento de la hemoconcentración seguido de un aumento de la presión diastólica con estrechamiento presión del pulso, pulso rápido, inquietud, hipotensión, signos de perfusión periférica deficiente (extremidades frías y tiempo de llenado capilar lento) y producción urinaria reducida. Durante la fase crítica pueden ocurrir episodios repetidos de shock.¹⁹

El compromiso circulatorio generalmente es peor en las edades extremas, en niños (edad ≤ 18 años), esto por una mayor permeabilidad vascular y una capacidad reducida para mantener la homeostasis cardiovascular, mientras que los factores en personas mayores (edad ≥ 60 años) incluyen comorbilidades y envejecimiento vascular.¹⁸

Cuando el paciente supera este periodo, la recuperación de la enfermedad es rápida, la reabsorción de líquidos extravasculares se acompaña del bienestar general del paciente.¹⁹

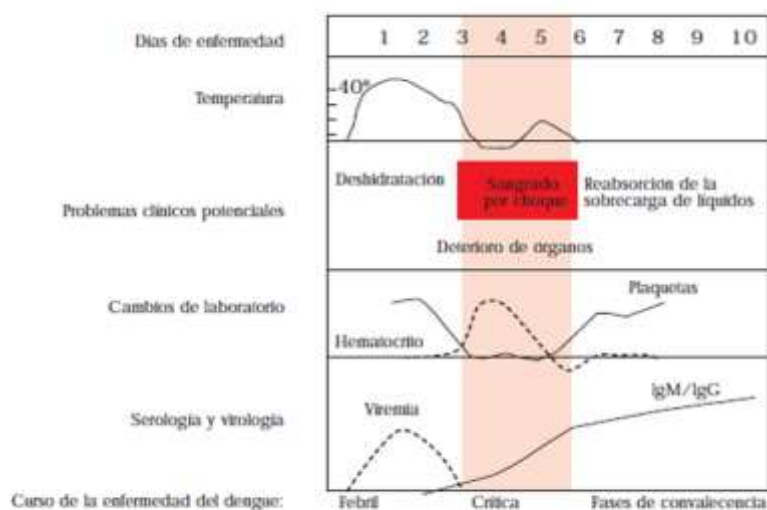
2.1.11.1.3 Fase de convalecencia

Es la fase de recuperación del paciente desde su contagio, dura 2-3 días, con la normalización de glóbulos blancos, hematocrito y plaquetas.¹⁹

Se produce una reabsorción gradual del líquido del compartimento extravascular en las siguientes 48 a 72h. Se produce una mejora del bienestar general, la recuperación del apetito y la estabilización del estado hemodinámico.³⁵

La mayoría de los pacientes con dengue se recuperan sin dificultad, pero es esencial reconocer rápidamente a las personas que requerirán intervención médica.¹⁸

Figura 7. Evolución clínica de la infección por dengue.



Tomado de Dengue, guía para el diagnóstico, tratamiento, prevención y control. WHO-TDR 2009.

Fuente: Información obtenida de Guía de manejo en Atención Primaria de pacientes con Dengue, Chikungunya y Zika.³⁴

2.1.12 Criterios de hospitalización por dengue

Se sugiere hospitalizar a aquellos pacientes que presentan dengue más alguno de los siguientes³⁵:

- Dengue con signos de alarma
- Dengue grave
- Intolerancia a la vía oral
- Dificultad respiratoria
- Acortamiento de la presión de pulso
- Prolongación de llenado capilar (mayor de 2 segundos)
- Hipotensión arterial
- Insuficiencia renal aguda

- Embarazo
- Coagulopatía. Algoritmos para el manejo clínico de los casos de dengue OPS

2.1.13 Criterios de alta en pacientes con dengue

2.1.13.1 Criterios clínicos³⁵:

- Ausencia de fiebre por 48 horas sin administración de antipiréticos
- Mejoría del estado clínico (bienestar general, buen apetito, estado hemodinámico normal, diuresis normal o aumentada, sin dificultad respiratoria y sin evidencia de sangrado)

2.1.13.2 Criterios de laboratorio³⁵:

- Tendencia ascendente del recuento de plaquetas
- Hematocrito estable, sin líquidos intravenosos

2.1.14 Diagnóstico

El diagnóstico del dengue basado únicamente en los síntomas clínicos no es confiable debido al amplio espectro de síntomas no específicos durante la enfermedad febril.²¹

Las técnicas de diagnóstico se pueden clasificar como directas, si identifican partículas virales completas o proteínas que actúan como antígenos o indirectas, si identifican la respuesta inmune que induce la infección por un virus (presencia de anticuerpos específicos). También se pueden clasificar de acuerdo con su fundamento en técnicas de aislamiento viral, inmunológicas y moleculares.²²

2.1.14.1 Técnicas de aislamiento del virus

Las técnicas de aislamiento viral permiten separar, cultivar e identificar el virus a partir de diferentes tipos de muestras, de las cuales las más comunes son el suero o el plasma.²²

Existen tres métodos para el aislamiento del virus dengue: inoculación intracerebral de ratones recién nacidos, inoculación de mosquitos susceptibles e infección de cultivos de células derivadas de mamíferos (líneas celulares Vero, BHK-21, LLCMK2) o de mosquito (células C6/36 de *Aedes albopictus* y AP-61 de *Aedes pseudoscutellaris*). El uso de estas técnicas está ligado, en primera instancia, en el momento de la toma de la muestra porque es indispensable que la muestra para aislamiento sea tomada de pacientes en fase aguda o máximo a los seis días desde el inicio de los síntomas y en segunda instancia, a las condiciones de almacenamiento, las cuales son de gran importancia porque la conservación a una temperatura inadecuadas puede llevar a la disminución de la viabilidad del virus y por tanto, a la disminución del éxito de la prueba.²²

Después de la inoculación y una fase de incubación un ensayo de confirmación como la inmunofluorescencia o la transcriptasa inversa, se requiere la reacción en cadena de la polimerasa (RTPCR).²²

2.1.14.2 Limitaciones prácticas en el aislamiento de virus²¹

- Es tedioso y requiere al menos 7 días para la incubación y las pruebas de confirmación.
- Requiere instalaciones de laboratorio bien establecidas con personal bien capacitado.
- El período ventana para la recolección de muestras se limita a la fase aguda de la infección.
- Un nivel bajo de viremia por DENV no es adecuado para cultivo de virus.

2.1.14.3 Pruebas de amplificación de ácidos nucleicos

Esta prueba puede detectar el ARN del DENV en una muestra clínica dentro de las 24 a 48 horas posteriores a la infección. Se utilizan técnicas RT-PCR, RT-PCR en tiempo real o métodos de amplificación isotérmica.²¹

Reacción en cadena de polimerasa con transcripción inversa (RT-PCR)

Es uno de los métodos diagnósticos preferidos en pacientes sintomáticos con sospecha de infección. Se puede realizar en muestras de suero, saliva, tejidos u orina. Es capaz de detectar ARN viral con alta sensibilidad y especificidad durante los primeros 7 días de la enfermedad, con resultados rápidos. Un resultado positivo confirma la infección, pero un resultado negativo no descarta su existencia.³⁶

2.1.14.4 Detección de antígenos

Ensayos ELISA dirigidos a NS1 han podido detectar la infección primaria y secundaria por DENV hasta 9 días después del inicio de la enfermedad. La sensibilidad de las pruebas basadas en proteína no estructural (NS1) es menor durante las infecciones secundarias. La sensibilidad, además, es menor para DENV-4 y DENV-2 (en comparación con DENV-1).²¹

NS1 se puede detectar en otros fluidos corporales como orina, saliva y líquido cefalorraquídeo.

Las pruebas de NS1 pueden ser tan sensibles como las pruebas moleculares durante los primeros 7 días de síntomas en infecciones primarias, aunque la sensibilidad es menor en infecciones secundarias; después de siete días, aunque la sensibilidad se reduce, se ha detectado NS1 en suero hasta 12 días después de la aparición de los síntomas.¹⁸

2.1.14.5 Pruebas serológicas

La serología de anticuerpos es el método que mide anticuerpos del dengue, tanto IgM como IgG, y es uno de los más utilizados para el diagnóstico, debido a que es práctico y fácil de realizar. No es considerado un método factible para el diagnóstico rápido, dado a que la aparición de los anticuerpos contra el dengue no es inmediata.²¹

Las pruebas serológicas como el ensayo de inhibición de la hemaglutinación (HI) y ELISA para detectar IgM e IgG se utilizan más ampliamente para diagnosticar el dengue en los países en desarrollo, ya que son fáciles de realizar, relativamente económicos y las muestras requeridas son estables a temperatura ambiente.²¹

Limitaciones del ensayo HI que lo hacen poco práctico²¹:

- Cada serotipo requiere un pH óptimo diferente de los glóbulos rojos y, por lo tanto, requiere el uso de múltiples tampones de pH.
- No puede discriminar infecciones entre DENV y otros flavivirus relacionados o entre isotipos de inmunoglobulinas (IgM versus IgG).
- Puede requerir un tratamiento previo químico y térmico para eliminar inhibidores inespecíficos en la muestra clínica.

Este ensayo ha sido reemplazado por métodos basados en ELISA para la detección de IgM e IgG específicos del dengue. La sensibilidad y especificidad del ELISA de detección de IgM, utilizando sueros recolectados cinco días o más después del inicio de la fiebre, es de 90 % y 98 %, respectivamente.²¹

¡La IgG es detectable alrededor del día 7 en las infecciones primarias; la concentración de anticuerpos aumenta lentamente a partir de entonces y se cree que persiste durante toda la vida.¹⁸

La IgM aparece desde el 3 al 5 día de la infección primaria después del inicio de los síntomas y permanece en niveles detectables durante varios meses, la IgG es más alta durante infecciones secundarias y su circulación puede permanecer de por vida en el organismo.¹⁸

En cuanto al hemograma, en muy pocos días se produce una disminución significativa de los linfocitos, los cuales disminuyen a menos de 1000 y hasta a menos de 500, lo cual ya indica un grado de inmunosupresión. También es característico que en muy pocos días baje el número de eosinófilos llegando en muchos casos a ser reportados con 0 %. Además, se

observa con frecuencia algún grado de neutropenia y leucopenia y se puede llegar a producir una disminución grave en el recuento de las plaquetas sanguíneas.³⁷

2.1.15 Tratamiento

No hay terapia antiviral disponible contra el virus del Dengue. Se recomienda manejo de soporte y adecuado mantenimiento del volumen intravascular. El acetaminofén es recomendado para el control del dolor y fiebre. El uso de la aspirina y antiinflamatorios no esteroideos (AINES) deben ser evitados debido a complicaciones relacionadas con el sangrado.¹⁹

2.1.15.1 Tratamiento para dengue sin signos de alarma

Se deben manejar ambulatoriamente, reposo, antipiréticos y fluidos por vía oral. Estos pacientes deberán recibir solo paracetamol y medios físicos para el tratamiento de la fiebre. Se debe dar abundantes líquidos tales como jugos, infusiones, evitar tomar agua sola especialmente en niños.³⁹

2.1.15.1.1 Recomendaciones médicas para el manejo en el hogar

La hidratación vía oral es fundamental para el paciente portador del virus del dengue y además el uso de un fármaco para lograr bajar la temperatura y otras recomendaciones para estos pacientes⁷:

- Lactante: leche materna
- Lactantes mayores y niños: líquidos a tolerancia de acuerdo con la edad (agua de arroz, jugo de frutas naturales, suero oral, sopas caseras sin consomé)
- Adolescentes y adultos: líquidos a tolerancia (agua de arroz, jugo de frutas naturales, suero oral, sopas caseras sin consomé)
- Ingerir al menos un vaso grande de 240 ml cada 4 horas

- No administrar gaseosas, jugo de uva (no hay evidencia de su utilidad para elevar plaquetas) o cualquier otra bebida comercial preparada, bebidas hidratantes para deportistas
- Solamente se autoriza el uso de acetaminofén.
- No utilizar medios físicos para disminuir la fiebre.
- Acudir diariamente al control con el médico.
- Mantener vigilado al enfermo. En caso de presentar algún deterioro, complicación súbita en la condición general o signos de alarma, acudir de inmediato al centro de salud más cercano.

En pacientes muy sintomáticos como cefalea muy intensa o fiebre que no responden a paracetamol vía oral, o aquellos que están nauseosos o han presentado un vómito, se les puede indicar paracetamol o metamizol endovenoso.³⁹

Pacientes gestantes, con soporte dialítico y pacientes con comorbilidades como LES o ICC, deben permanecer hospitalizados, aunque no presenten signos de alarma.³⁹

2.1.15.2. Tratamiento en pacientes con dengue con signos de alarma⁷:

- Hidratación oral: Paciente bien hidratado que no tolera la vía oral o presente vómitos persistentes utilizar solución de mantenimiento (solución dos, mixta o glucosado al 5%) a 3 ml /kg/hora, hasta que tolere vía oral.
Si el paciente presenta datos de deshidratación o de hipoperfusión utilizar solución Dacca para adultos y solución 90 para niños (si no hubiera algunas de estas soluciones, se administrará Solución Electrolítica Balanceada).
- Ultrasonido de abdomen/tórax.
- Valoración médica al menos cada 4 horas
- Hemostasia
- Reservar plasma, crioprecipitados y plaquetas, sólo si el paciente presenta plaquetas por debajo 50.000/mm³
- Transfusión de plaquetas, según peso del paciente a 0.1 U/Kg/dosis, sólo si el sangrado pone en peligro la vida del paciente y no por trombocitopenia.

- Transfusión crioprecipitados y plasma cuando se transfunden plaquetas.
- Transfusión de eritrocitos empacados si el valor del hematocrito es inferior al 25 %.
- En caso de inestabilidad hemodinámica o si la hemoglobina es menor a 7 g/dl transfundir glóbulos rojos empacados
- Exámenes de laboratorio: hemograma diario, TPT, TP, INR (International Normalized Ratio), grupo y Rh.

El paciente normalmente requiere entre 48 y no más de 72 horas de tratamiento endovenoso para recuperarse de la etapa crítica y entrar en la fase de recuperación.³⁹

2.1.15.3 Tratamiento en pacientes con dengue grave

Los pacientes con dengue severo y shock deben recibir 20ml/kg de ClNa 0.9 % en 15 a 30 minutos, si responde se baja el volumen de infusión a 10ml/Kg y se maneja como lo descrito en dengue con signos de alarma. Si no remiten los signos de shock al volumen inicial se puede repetir un segundo reto de cristaloides. El tratamiento debe continuar en una unidad de cuidados críticos de acuerdo con el manejo convencional de los problemas que presente, tal como por ejemplo ventilación mecánica si tiene dificultad respiratoria severa o vasopresores para el shock.³⁹

- Soluciones intravenosas: suministrar líquidos a chorro hasta alcanzar la PAM mínima, en el momento que se estabilice el paciente, alcanzando la PAM mínima, se suspende y se le monitorea la PAM cada 15 minutos durante la primera hora, luego cada 30 minutos en la segunda hora y luego cada 60 minutos por tres horas.
- Si la hipotensión o parámetros de shock persiste en dos o más tomas consecutivas en un intervalo de 15 minutos se debe continuar la administración de líquidos parenterales.
- Si no hay solución Dacca, suministrar solución electrolítica balanceada o solución 90.
- Indicar gases arteriales y productos de degradación de fibrinógeno

2.1.15.4 Pacientes con dengue con criterios de manejo hospitalario

Para los pacientes que se considera por sus criterios, un manejo hospitalario, se recomienda lo siguiente³⁹:

- Dieta según criterio clínico.
- Canalizar una vía periférica, con sello de heparina, con catéter de grueso calibre.
- Hidratación oral según tolerancia VO
- Paciente bien hidratado que no tolera la vía oral o presente vómitos persistentes utilizar solución de mantenimiento (solución dos, mixta o glucosado al 5 %) a 3 ml /kg/hora, hasta que tolere vía oral. Si el paciente presenta datos de deshidratación o de hipoperfusión utilizar solución Dacca para adultos y solución 90 para niños (si no hubiera algunas de estas soluciones, se administrará Solución Electrolítica Balanceada)
- Acetaminofén PRN
- Calamina PRN en caso de prurito
- Hemostasia si hay sangrados en mucosas.
- Hemograma completo cada día.
- Control estricto de la presión arterial media
- Signos vitales cada 4 horas como mínimo o más frecuente según condición del paciente.
- Ultrasonido (US) de abdomen/tórax: en caso de presentarse plaquetas igual o inferior a 75 mil o presencia de signos de alarma; priorizar si se encuentra después de las 24 horas del descenso de la fiebre.
- Verificar con el banco de sangre la existencia de plasma, crioprecipitados y plaquetas, si hay pacientes con plaquetas por debajo 50.000/mm³
- Transfusión de plaquetas, según peso del paciente a 0.1 U/Kg/dosis, sólo si el sangrado pone en peligro la vida del paciente y no por trombocitopenia. Preferiblemente acompañada de transfusión crioprecipitados y plasma.
- Transfusión de eritrocitos empacados si el valor del hematocrito es inferior al 25%. (o si la hemoglobina es inferior a 7 g/dl)
- Vigilar signos de alarma

2.1.15.5 Sangrado grave

Se consideran pacientes con sangrado grave, los siguientes⁷:

- En pacientes con inestabilidad hemodinámica o la hemoglobina es menor a 7 g/dl se transfundir glóbulos rojos empacados.
- Hemostasia
- Transfusión de plaquetas, según peso del paciente a 0.1 U/Kg/dosis, sólo si el sangrado pone en peligro la vida del paciente y no por trombocitopenia.
- Transfusión crioprecipitados y plasma.

2.1.15.6 Manejo de fiebre

La fiebre y mialgias deben ser manejadas con acetaminofén (máximo 60m/kg/día en niños y 4g/día en adultos).¹⁹

2.1.15.7 Manejo de fuga del plasma

Manejado con volumen intravascular para revertir o prevenir el shock, en casos leves cuando la atención médica es oportuna, la rehidratación oral es suficiente. La transfusión sanguínea es apropiada en pacientes con sangrado significativo, hematocrito muy bajo o fallo en la resucitación con fluidos IV. ¹⁹

2.1.15.8 Manejo del shock

La resucitación inicial con cristaloides es adecuada. Pacientes con hipoperfusión persistente, hematocrito en caída, deben recibir terapia de transfusión sanguínea, así como investigar otras causas como acidosis, hipoglicemia e hipocalcemia.¹⁹

2.1.16 Manejo del dengue en poblaciones especiales

2.1.16.1 Manejo de pacientes embarazadas

El virus del dengue durante el embarazo tiene y presenta mayores implicaciones para la madre. Se ha informado de un mayor riesgo de que estas pacientes presentan dengue hemorrágico y el síndrome de shock por dengue entre las mujeres embarazadas en

comparación con las mujeres no embarazadas también es de mayor riesgo, así como un aumento del riesgo de muerte materna. El dengue también representa un riesgo para el feto porque se puede presentar un mayor riesgo de aborto espontáneo, muerte fetal y muerte neonatal.¹⁸

La transmisión materno-fetal va a depender mucho de la edad gestacional en la que se encuentre la paciente, cuando se encuentra en el primer trimestre, el riesgo que existe es la presencia de teratogenia, un mal pronóstico obstétrico o aborto, mientras que cuando se presenta en el tercer trimestre, el parto pretérmino o que el bebé presente bajo peso al nacer son las consecuencias que pueden darse y con respecto a la madre una hemorragia ya sea en el parto vaginal, cesárea o aborto es la complicación actual.³³

Las diferentes modificaciones o cambios fisiopatológicos que se presentan cuando una paciente se encuentra embarazada, como el aumento del volumen de sangre total, disminución del hematocrito por hemodilución, el aumento tanto del gasto cardiaco como de la frecuencia cardiaca, la caída de la resistencia vascular periférica, entre otras llega a confundir de cierta manera con las manifestaciones de severidad que se podrían presentar en pacientes contagiadas por dengue, por lo que el seguimiento en estas pacientes debe ser hospitalario idealmente.³³

Algunos diagnósticos diferenciales que se deben tener en cuenta en las pacientes en periodo de gestación son las microangiopatías trombóticas como lo son el síndrome urémico hemolítico o la púrpura trombótica trombocitopénica porque estas pueden presentar fiebre, plaquetopenias o diferentes complicaciones multisistémicas.³³

2.1.16.2 Manejo del dengue en bebés

Los síntomas en neonatos, lactantes o niños pequeños que se contagien por el virus del dengue pueden ser difíciles de identificar, porque estos son semejantes a los de otras infecciones que suelen ser comunes en la infancia. Es de vital importancia que estos pacientes tengan un adecuado control de la fiebre y que estos ingieren muchos líquidos según su edad

y que los padres se mantengan alerta en si aparecen signos de deshidratación, dentro de los signos leves y moderados pueden presentarse los siguientes: sequedad en la boca, labios o lengua, ausencia o disminución de lágrimas cuando este llora, zona blanda en la cabeza o los ojos hundidos y la característica más cuantificable y que seguramente los padres pueden notar más fácil es que estos orinen con menos frecuencia, según la cantidad de pañales que sean necesarios cambiar durante el día, pero un dato para tener en cuenta es que sean aproximadamente menos de 6 pañales mojados por día. Algunos de los signos de deshidratación grave en los infantes son: la falta de energía o que el niño se encuentre muy irritable, la somnolencia, ojos hundidos, que el color de las manos o pies sufra algún cambio o que estos se encuentren fríos y que el bebé orine únicamente 1 a 2 veces al día, si estos signos se presentan, los padres deben buscar atención médica lo más pronto posible con su pediatra, en casos leves o moderados o un servicio de emergencias cuando presentan signos considerados graves.⁴⁰

2.1.16.3 Pacientes con uso de tratamiento antitrombótico

El uso de anticoagulantes o antiagregantes plaquetarios en pacientes que sean diagnosticados con el virus del dengue requiere de una evaluación de los riesgos y beneficios para el paciente y decidir si lo mejor es mantener o no el tratamiento.

El caso de pacientes con una fibrilación auricular crónica, quienes han sido sometidos recientemente a angioplastias coronarias o quienes cuentan con prótesis valvulares mecánicas, son pacientes que se benefician del tratamiento y una suspensión de estos aumenta el riesgo de presentar trombosis.³³

El uso de ácido acetilsalicílico (AAS) o mejor conocido como aspirina, es considerado uno de los medicamentos que debería ser suspendido totalmente su uso en pacientes con dengue por riesgo a presentar una trombocitopenia más grave, que inicialmente es causada por la enfermedad.³³

2.1.17 Países con mayor incidencia y letalidad

El dengue es endémico en más de 128 países, incluye 40 países del continente americano. Centroamérica, en particular, experimenta una alta carga de la enfermedad al reportar cerca de 8 % de todos los casos del continente a pesar de sólo contar con 4 % de la población continental.²⁸

La adecuada información epidemiológica es esencial para evaluar las estrategias de intervención en el control del dengue, incluye la fase de preparación ante la eventual introducción de una vacuna.²⁸

Durante el período de estudio (2005-2014), fueron notificados 1.118.464 casos de dengue. El 81,4 % de los casos fueron notificados en cuatro países: Honduras, El Salvador, Costa Rica y Nicaragua, mientras que, Guatemala, República Dominicana y Panamá contribuyeron cada uno con menos de 10 % de los casos.²⁸

Costa Rica, El Salvador, Honduras y Nicaragua reportaron las tasas más altas de incidencia anual (rango 311,4-490,8 casos por cada 100.000 habitantes). Estos cuatro países tuvieron una incidencia anual de más del doble que la reportada en Guatemala, República Dominicana y Panamá (rango 80,2-114,7 por cada 100.000 habitantes).²⁸

La incidencia regional mostró un patrón trianual de un año pico, precedido y seguido por un año con menor incidencia. Los picos trianuales aumentaron sustancialmente desde el 2007. Los años 2013, 2014 y 2010 fueron los años con mayores tasas de notificación anual, superan más de seis veces la menor tasa, reportada durante el año 2008 (303-415 vs 80-90 casos por 100.000 habitantes).²⁸

En la Región de las Américas, entre las semanas epidemiológicas (SE) 1 y la SE 52 del año 2022, se notificaron un total de 3,125,367 casos de enfermedad por arbovirus. Actualización epidemiológica semanal para dengue, chikunguña y en el 2022.²⁸

Entre las SE 1 y 52 de 2022, se notificaron un total de 2,811,433 casos de dengue en la Región de las Américas, con una incidencia acumulada de 283.39 casos por 100.000 habitantes. El año 2022 inició con una transmisión intensa de dengue, alcanzó su punto máximo en la SE 18, cuando la mayoría de los países comenzaron a imponer medidas de distanciamiento social y encierro debido al COVID-19 y en la transmisión del dengue se observó una importante disminución.²⁸

**CAPÍTULO III –
MARCO METODOLÓGICO**

En el presente capítulo de investigación, se realizará una descripción sistemática de la metodología utilizada. Se detalla el tipo de investigación, las fuentes de información utilizadas y su clasificación.

3.1 Tipo de Investigación

La presente investigación se basa en una revisión bibliográfica de tipo observacional, descriptiva, mixta y de tipo retrospectivo, debido a que se analizará información de estudios e investigaciones ya antes realizadas acerca del tema para así lograr establecer conclusiones y recomendaciones del estudio expuesto.

Se considera una revisión bibliográfica debido a que se recopila información de artículos científicos ya existentes, relacionadas con la vacuna contra el dengue CYP-TDV, su seguridad y eficacia, se revisan y miden diferentes conceptos, para ser analizados e interpretados los resultados a nivel internacional y elaborar resultados que guíen la investigación actual.

Es una investigación descriptiva porque busca especificar propiedades y características importantes de cualquier fenómeno que se analice. Es decir, únicamente pretenden medir o recoger información de manera independiente o conjunta sobre los conceptos o las variables a las que se refiere, esto es, su objetivo no es indicar cómo se relacionan éstas.

Se considera que tiene un enfoque mixto, cuantitativo porque abarca una recolección de datos, en este caso, diferentes bibliografías, con el fin de realizar un análisis estadístico para generar hipótesis según el análisis de estos, con el fin de confirmar y predecir los fenómenos y teorías investigadas, mediante tablas, diagramas y modelos estadísticos y a su vez se considera también cualitativo puesto que busca recolectar y analizar información para generar nuevas interrogantes, percepciones y significados producidos en el proceso de investigación e interpretación por parte de los participantes.

3.2 Fuentes de información

Se utilizaron fuentes de información secundarias, analiza diferentes estudios científicos acerca del virus del dengue y la eficacia de la vacuna CYD-TVD como fuente secundaria y un Trabajo Final de Graduación sobre el estudio de viabilidad basado en la eficacia y seguridad de la vacuna contra el dengue, realizado en el año 2018, como fuente terciaria.

3.3 Criterios de búsqueda

Se incluye una tabla en este apartado con divisiones donde se relacionan los objetivos de la investigación con los descriptores y motores de búsqueda utilizados, así como los periodos de estudio y el idioma en que están los artículos disponibles.

Tabla 1. Criterios de búsqueda

Objetivo	Descriptores	Motores de búsqueda	Periodo de estudio	Idioma
Identificar algunas características generales del mosquito Aedes aegypti y sus efectos de la picadura sobre la salud.	Características del mosquito Aedes aegypti Picadura Efectos sobre la salud	Google Académico Scielo		Español/Inglés
Estudio de la eficacia de la vacuna CYD-TDV para la prevención de reinfección del virus del dengue en Brasil.	Eficacia CYD-TDV Prevención Reinfección Dengue en Brasil	Google Académico Scielo		Español/Inglés
Comparar la incidencia y letalidad a causa del virus del dengue en Costa Rica en los últimos 10 años	Incidencia Virus del dengue Letalidad	Google Académico Scielo		Español/Inglés

3.4 Población

Dada la metodología de esta investigación no aplica.

3.5 Muestra

Dada la metodología de esta investigación no aplica.

3.6 Variables

Dada la metodología de esta investigación no aplica.

3.7 Criterios de inclusión y exclusión

Con el propósito de recolectar la información más adecuada para comprender correctamente los objetivos del trabajo de investigación, se utilizarán los criterios de inclusión y exclusión para la selección de los artículos, resumidos en la siguiente tabla.

Tabla 2. Criterios de inclusión y exclusión

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
Artículos sobre la eficacia de la vacunación contra el virus del dengue.	Artículos sobre relación del dengue y COVID-19.
Artículos sobre incidencia y letalidad anual en Costa Rica.	Artículos sobre la eficacia de la vacuna CYD-TDV en países europeos.
Artículos sobre la evidencia de la vacuna del dengue en Brasil.	Artículos sobre Zika.
Artículos sobre las características del Dengue.	Artículos sobre Chikungunya.

Fuente: elaboración propia, 2024

3.7 Proceso de selección de la información

Para la búsqueda de la información se obtuvo un total de x artículos, entre el año x y el x, en el idioma español e inglés. Los artículos que no cumplen con el objetivo de la investigación se excluyeron.

3.8 Clasificación según niveles de evidencia

Tabla 3. Porcentajes de artículos según nivel de evidencia.

Nivel de evidencia	Tipo de estudio	Cantidad según tipo de estudio	Cantidad según nivel de evidencia	%
1	Metaanálisis			
2	Revisión sistemática de estudios de cohorte	2	2	14%
3	Revisión sistemática de estudios observacionales			
4	Estudios transversales			
5	Revisiones bibliográficas	13	13	86%
Total		15	15	

3.9 Limitantes

Pérdida de servicios como la luz e internet que impidan la búsqueda de información en la web, reuniones virtuales para el desarrollo del trabajo de investigación, pérdida de acceso al trabajo en drive. Factores económicos, falta de comunicación, no poder cumplir con los requerimientos de entregas, cambios de tutor y condiciones de salud o familiares.

CAPÍTULO IV –
ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS

El análisis de los resultados es el capítulo de mayor magnitud e importancia en cualquier tipo de investigación porque mediante diferentes estudios y análisis bibliográficos, como lo es en este caso, se lleva a cabo el análisis de la posible implementación de la vacuna en el país, según diferentes estudios que se han realizado a nivel internacional, para evidenciar los efectos que ha tenido esta en los diferentes países en la que se ha visto implementada. En el presente trabajo se enfocó como objetivo principal en el “Analizar la implementación de la vacuna CYD-TDV contra el virus del Dengue en el esquema de vacunación de Costa Rica, según estudios realizados en Brasil en población de 9 a 16 años” y para su desarrollo e investigación, se enfoca en 3 objetivos específicos, donde se menciona:

- El primer objetivo tiene como fin describir las diferentes vacunas existentes hoy a nivel mundial, contra el virus del Dengue y específicamente según la evidencia, estudios y análisis realizados, cómo Brasil ha implementado su uso en el Sistema Nacional de Salud, y como se ha visto beneficiado de esto.
- El segundo objetivo específico es reconocer la incidencia del dengue en Costa Rica, Por último, el tercer objetivo específico, es el encargado de evaluar con base en los diferentes estudios analizados durante la investigación, de la vacuna contra el virus del Dengue, determinar la posibilidad de la implementación de la vacuna contra el dengue en el esquema de vacunación costarricense.

Ya mencionados los objetivos por tratar en esta investigación, tanto el general como los específicos, se procede a realizar un análisis de todos los resultados obtenidos en cada uno de ellos, con el afán de determinar la viabilidad de la implementación de la vacuna en el esquema de vacunación de Costa Rica

4.1 Vacunas del Dengue

El desarrollo de vacunas como una medida de prevención primaria se justifica en el impacto que establece el virus del dengue en el organismo, así como el serotipo que se transmite y su efecto en el sistema inmunológico.⁴²

La alta prevalencia de casos de dengue a nivel mundial, han generado inquietud en el estudio y desarrollo de vacunas seguras y efectivas durante las últimas dos décadas, con el fin de evitar la agudización del virus. Una infección secundaria por DENV, lleva al paciente a un riesgo mayor para presentar un cuadro más grave de la infección por el virus del dengue, los anticuerpos de reacción cruzada generados después de una primera exposición del virus al combinarse con el segundo serotipo crean complejos inmunes infecciosos que ingresan a las células portadoras del receptor Fc, provoca un aumento de las células infectadas y un mayor riesgo de presentar dengue grave, por lo que el fin de la creación de las vacunas es que se vean protegidos los cuatro serotipos descritos.¹¹

La Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda que los países consideren la posibilidad de introducir la vacuna CYD-TDV contra el dengue solamente en entornos geográficos en los que los datos epidemiológicos indican que hay una gran carga de enfermedad (seroprevalencia del 70 % o más). Se desaconseja su implementación en poblaciones con prevalencia menor al 50 %, debido a que su eficacia será escasa y aumentará el riesgo, a largo plazo, de que los individuos seronegativos desarrollen dengue grave con una infección posterior.⁴³

Durante el desarrollo de vacunas contra el dengue han surgido diferentes dificultades, se siente el mayor desafío que es la interacción entre los cuatro serotipos existentes, para así lograr una respuesta inmunitaria tetravalente.²¹

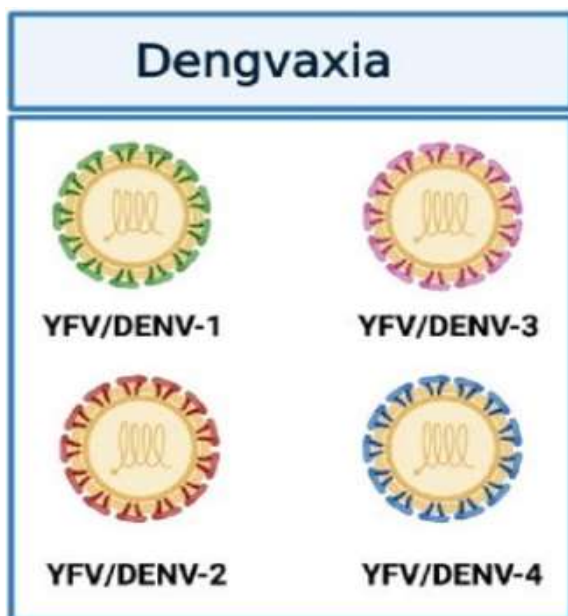
Se han desarrollado alrededor de siete vacunas contra el DENV, en las que se han incluido en el estudio virus vivos atenuados, virus inactivos, ADN, proteínas recombinantes y virus vivos quiméricos, pero solamente 3 de ellas, específicamente vacunas vivas atenuadas, han entrado en ensayos de fase III y han demostrado estudios exitosos, Dengvaxia, TV003/TV005 y TAK.003.¹¹

4.1.1 CYD-TDV o Denvaxia

La vacuna CYD-TDV o su nombre comercial Denvaxia, fue desarrollada a principios de la década de los 2000 por Institutos Nacionales de Salud y la Universidad de St. Louis y Acambis Inc, pero fue autorizada en París, Francia por Sanofi Pasteur en 19 países, de los cuales solamente 10 cuentan con ella. Se han realizado varios estudios de fase II y fase III que indican que sólo se administra esta vacuna en personas que tengan historia de infección por el virus del dengue y que vivan en zonas endémicas. ^{11, 21}

La CYD-TDV es una vacuna tetravalente viva atenuada, que ha sido incluida en el esqueleto de la vacuna del virus de la fiebre amarilla (YFV), en su cepa vacunal (17D), por su seguridad, inicio rápido y duración de la inmunidad, en la que se codificó la proteína de la pre membrana (prM) y la glicoproteína de la envoltura (E) de esta se sustituyó por genes homologados de los cuatro serotipos del DENV, gracias a aislados que fueron obtenidos en 1978 a 1988, DENV1 PUO359 aislada en Tailandia en 1980 y nombrada ChimeriVax D1, cepa DENV2 PUO-218 aislada en un niño durante la epidemia en Bangkok en el mismo año, denominada ChimeriVax-D2; cepa DENV3 PaH881/88 aislada en el año 1988 en Tailandia, como ChimeriVax-D3 y la DENV4 1228, aliada en Indonesia en el año 1978, titulada como ChimeriVax-D4, posibilitando la generación de cuatro virus quiméricos YF-DEN, que fueron usados para el planteamiento de la vacuna tetravalente contra el dengue, como se puede ejemplificar en la siguiente figura. ^{11, 44}

Figura 8. Composición de la vacuna Dengvaxia



Fuente: Imagen obtenida de Bio Drugs. Dengue Vaccines: An Update. ¹¹

Estudios preclínicos, dicha vacuna tiene un crecimiento similar al virus del dengue grave, según lo estudiado en células dendríticas mieloides humanas y en tres líneas celulares hepáticas (HepG2, Huh7 y THLE-3), con la cepa YFV 17D, se manifestó que los virus quirémicos no son hepatotróficos, como lo muestra en el estudio de las células del hígado.⁴⁴

Durante la evaluación preclínica de la seguridad e inmunogenicidad de la vacuna tetravalente mostró un perfil de neurovirulencia menor en ratones, en comparación con la cepa vacunal parental de la fiebre amarilla, aunque generó seroconversión y una alta respuesta a los anticuerpos neutralizantes de los 4 serotipos del dengue después de ser administradas en altas y bajas dosis en un estudio en monos.¹¹

La eficacia de Dengvaxia depende de la edad, estado serológico y el serotipo, según estudios de fase III, mientras que los estudios retrospectivos post hoc de los datos de seguridad a largo plazo con uso de un nuevo ensayo de anticuerpos contra la proteína no estructural (NS1), expuso un riesgo alto de dengue grave en los pacientes seronegativos a la administración de una primera dosis y según hipótesis esto se debe a que la vacuna puede desencadenar una respuesta inmune en estos pacientes, es decir, una infección silenciosa semejante a la primaria, predisponiendo un mayor riesgo a este tipo de dengue en comparación con una infección natural por el arbovirus.⁴⁵

Brasil y Filipinas fueron los dos primeros países en introducir la vacuna, pero en noviembre de 2017, Filipinas la sacó de su esquema de vacunación y por su lado Brasil completó su programa, pero no lo amplió. En mayo del 2019, la Administración de Medicamentos y Alimentos de Estados Unidos la aprobó para personas de 9 a 16 años seropositivas que residen en zonas catalogadas como endémicas y La Agencia Europea de Medicamentos también la aprobó en esta población.⁴⁵

El esquema de vacunación de dicha vacuna es una serie de 3 dosis, con un intervalo de 6 meses entre cada una y está autorizada para personas entre 9 y 16 años en pacientes donde el dengue es endémico, a los 0, 6 y 12 meses. Para que la persona pueda ser vacunadas con la CYD-TDV, deben realizarse estudios de cribados para asegurarse que la persona estuvo previamente infectada por el virus del dengue.⁴⁶

Para la población pediátrica con deterioro renal y/o insuficiencia hepática, no se describen ajustes de las dosis para cuando se tengan estos casos en pacientes que cumplen con el rango de edad para que pueda ser aplicada.

Existen diferentes reacciones adversas, que serán mencionadas a continuación, que han sido reportadas tanto en adultos como en adolescentes⁴⁷:

- >10 % presentan localmente, dolor en el lugar donde fue aplicada, en sistema nervioso se ha visto la presencia de astenia, dolor de cabeza y malestar general y a nivel neuromuscular y esquelético, la mialgia.
- 1 a 10 % puede presentar localmente eritema en el lugar donde fue aplicada la vacuna, así como hinchazón y varios pueden presentar febrícula.
- <1 %: puede tener efectos dermatológicos como eritema de la piel y urticaria, el dolor abdominal y los vómitos son las características que pueden estar presentes a nivel gastrointestinal. Localmente puede encontrarse hematoma, prurito, adormecimiento o decoloración de la piel en el sitio de la inyección. La encefalomiелitis aguda diseminada, mareos, convulsiones y vértigo son características a nivel de Sistema Nervioso y la disnea y el estado asmático a nivel respiratorio.

Existen diferentes contraindicaciones y advertencias para la aplicación de la vacuna, entre ellas podemos encontrar las mencionadas a continuación⁴⁷:

- Hipersensibilidad grave a la vacuna tetravalente contra el dengue o de alguno de sus componentes.
- Pacientes con inmunodeficiencia grave o inmunosupresión, por alguna enfermedad o tratamiento, entre ellos los pacientes con infección por VIH que se encuentre con síntomas o con un recuento de <200 células/mm de CD4.
- Por último, pero de gran importancia, que no tenga evidencia por laboratorios de la infección antes adquirida por el virus del Dengue, por su riesgo antes mencionado de un riesgo de presentar enfermedad grave del dengue al ser vacunado
- Se debe tener cuidado si el paciente presenta anafilactoides o hipersensibilidad, y si esto sucede, se debe dar como tratamiento inmediato epinefrina 1mg/ml.

4.1.2 TV003/TV005

El desarrollo de dichas vacunas dio inicio en el año 1996 en el Laboratorio de Enfermedades Infecciosas del Instituto Nacional de Alergias y Enfermedades, Infecciosas(NIAID), enfocados en las regiones no traducidas para la replicación del genoma DENV, la eliminación de 30 nucleótidos contiguos específicos, del 172 al 143 en el tallo-bucle TL2 de DENV-4 y la elaboración de un mutante que carecía de la misma región genómica homóloga para DENV-1 (rDEN4 Δ 30 y rDEN1 Δ 30), ambos mutantes demostraron un fenotipo atenuado poniendo en evidencia su ineficacia y se muestra la capacidad de inducir grandes respuestas de anticuerpos neutralizantes en estudios en monos, correlacionando la protección cuando se exponen a tipos graves de DENV-1 y DENV-4. ¹¹

Durante su estudio y creación también se generó el componente para DENV-2 atenuado, para generar dos virus quiméricos para DENV-2 y DENV-4, en los que genes de membrana y envoltura de DENV-4 fueron reemplazados por los genes homólogos de DENV-2. Los componentes para DENV-2 y DENV-3 se fabricaron a partir de la columna vertebral de rDEN4 Δ 30. ¹¹

Figura 9. Diseño molecular de la vacuna TV003/TV005



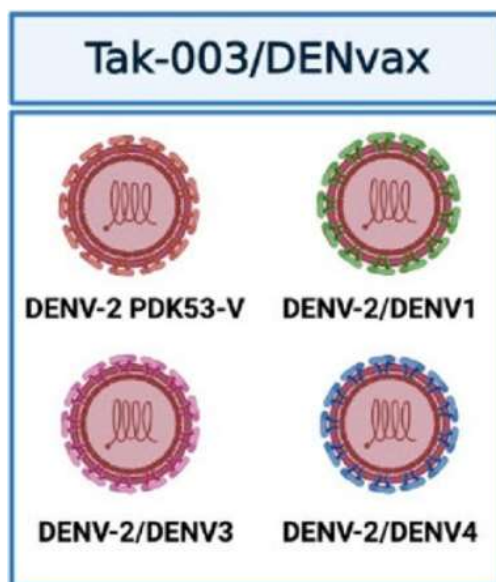
Fuente: Imagen obtenida de Bio Drugs. Dengue Vaccines: An Update. ¹¹

4.1.3 TAK-003 (DENVax)

A finales de la década de los ochenta se inició el desarrollo en la Universidad Mahidol, Tailandia de la vacuna DENVax o también conocida como Q-denga, utilizando la cepa del suero de un paciente que presentaba dengue hemorrágico por el serotipo DENV-2 1668, que a través de pases seriados de las células. ¹¹

La farmacéutica Takeda es quien se ha encargado del desarrollo de dicha vacuna, que consiste en un DENV-2 atenuado (DENV-PDK-53) por el cual tres virus quiméricos que contienen la proteína prM y la envoltura de DENV-1, DENV-3 y DENV-4, su diferencia en comparación con Dengvaxia es que tiene presencia de proteínas no estructurales de estos serotipos en la columna de DENV-2, la cual es necesaria para generar respuestas mediadas por las células T a la infección por el virus, lo cual se ha identificado en estudios de fase II y fase III directamente contra los cuatro serotipos, tanto en primates no humanos y humanos. El estudio para su administración se basa en dos dosis con 3 meses de diferencia entre estas. ⁴⁵

Figura 10. Composición de la vacuna Tak-003



Fuente: Imagen obtenida de Bio Drugs. Dengue Vaccines: An Update. ¹¹

Dentro de las consideraciones para su administración, se encuentran⁴⁸:

- Debe ser administrada mediante inyección subcutánea, en la parte superior del brazo, en la región del deltoides, no se debe aplicar intramuscular o intradérmica y posponerse en pacientes con enfermedad febril aguda grave.
- No se recomienda para mujeres embarazadas y se debe evitar el embarazo un mes después de colocada la vacuna.
- Está contraindicada en personas con enfermedades congénitas o inmunodeficiencia adquirida, incluso en terapia con inmunosupresores dentro de las 4 semanas previas a la vacunación.
- Personas con VIH sintomático o que tengan VIH con evidencia de laboratorio de una función inmune deteriorada.

4.1.4 Estudio clínico de las vacunas

Según estudio y actualización, Dengvaxia es la única vacuna autorizada contra DENV y se encuentran en estudios y ensayos clínicos de fase 3 la TV-003/TV-005 y TAK-003 que han demostrado resultados muy oportunos, de igual manera la edad y el estado serológico de las personas que reciben la vacuna tienen un efecto importante sobre eficacia y seguridad de estas. Algunas de las inquietudes sobre la seguridad de las vacunas se presentan a nivel pediátrico, de las cuales solamente Dengvaxia y DENvax tienen estudios en fase III y los resultados han sido mixtos.¹¹

4.1.5 Contraindicaciones

Existen diferentes contraindicaciones para la aplicación de las vacunas contra el DENV, como lo son⁴³:

- Pacientes con antecedentes de reacciones alérgicas graves a cualquier componente de la vacuna o a la administración previa de la vacuna contra el DENV u otra vacuna que contenga los mismos componentes.
- Inmunodeficiencia congénita o adquirida, con compromiso de la inmunidad celular.

- Infección sintomática por el VIH o asintomática por este virus acompañada de signos de inmunodeficiencia.
- Pacientes embarazadas
- Pacientes que estén en periodo de lactancia.

4.2 Historia del dengue en Brasil

Los primeros reportes de dengue en el país se produjeron a principios del siglo XX, en São Paulo y Niterói.⁴⁹

Durante este mismo período, en 1955, el mosquito *Aedes aegypti* fue considerado erradicado del país, tras una campaña que duró más de veinte años. Posteriormente, Brasil fue reinfestado en 1967, cuando el mosquito fue detectado en Pará y São Luís do Maranhão, y nuevamente fue controlado en 1973.⁴⁹

La primera evidencia de una epidemia de dengue en Brasil data de 1982 en Boa Vista, la cual fue rápidamente eliminada y el virus del dengue no se eliminó, se expandió a otras áreas. El territorio brasileño y la lucha contra este vector prácticamente lo eliminaron de la ciudad de Boa Vista en unos meses. Se puede observar cómo en Brasil hay dos patrones epidémicos de dengue: brotes de circulación localizada (1986-1993), y posteriormente endémica y epidémica, cubriendo todo el país (1994-2002). El serotipo DEN-1 en 1986 se introduce por medio de circulación localizada, extendiéndose a ciudades vecinas de Río de Janeiro.⁴⁹

En 1990 hubo un aumento en la transmisión DEN-1 y la introducción de DEN-2. La entrada de este serotipo dio como resultado los primeros diagnósticos de dengue hemorrágico, dio así una rápida propagación por todo el país. En enero de 2001 se confirmó la introducción al país del DEN-3, y fue el responsable de la epidemia de 2002.⁴⁹

En 2008 los datos revelaron que más de 700 mil casos de dengue fueron registrados por el Ministerio de Salud. En este mismo año, fueron infectadas 3 personas por el serotipo DEN-4, después de 28 años sin casos registrados por este serotipo. Desde 2000, la mayor incidencia se registró en 2015 con 806,5 casos por 100.000 habitantes, seguido de 2019 con 735,2 casos por 100.000 población.⁴⁹

El Ministerio de Salud brasileño contabilizó 731 muertes por dengue en el 2023, convirtiéndose en el año con mayor mortalidad desde el 2015, cuando se registraron 986 muertes.⁵⁰

4.2.1 Inicio de la vacuna en Brasil

El país tiene una larga historia de combatir la enfermedad, con epidemias registradas desde el siglo XIX. La introducción de diferentes serotipos del virus del dengue a lo largo de las décadas ha intensificado la complejidad de control y prevención de la enfermedad, culminando con la búsqueda de vacunas efectivas.⁵¹

El proceso comienza con la investigación básica y se extiende al desarrollo tecnológico, incluidos estudios preclínicos y clínicos, financiado por agencias de financiación pública y presupuestos gubernamentales.⁵¹

Brasil se convirtió en el primer país en ofrecer la vacuna contra el dengue en el Sistema Público de Salud Universal, la vacuna se incorporó en diciembre de 2023, se trata de una vacuna producida en Japón, por el laboratorio Takeda y aprobada por la Agencia Nacional de Vigilancia (Anvisa), la cual puede ser administrada a personas de 4 a 60 años, sin necesidad de exposición previa y sin necesidad de una prueba previa a la vacunación.⁵²

4.2.1.1 Costo de la vacuna en Brasil

Está disponible en la red privada de salud con un costo que va desde los 80 y 100 dólares la dosis.⁵³

4.2.1.2 Beneficios desde su implementación y la disminución en la incidencia

La introducción de las vacunas Dengvaxia® y QDenga® en el mercado brasileño ofreció protección de la población contra el dengue, con esquemas de aplicación ajustados a las necesidades de niños hasta ancianos.⁵¹

La vacuna registró un 80 % de eficacia tras un año de su aplicación, administrada en dos dosis con intervalo de tres meses, quiere decir que, de cada 10 personas inmunizadas, previene las infecciones en 8. Además, también fue un 90 % eficaz en la reducción de hospitalizaciones.⁵⁰

4.2 Dengue en Costa Rica

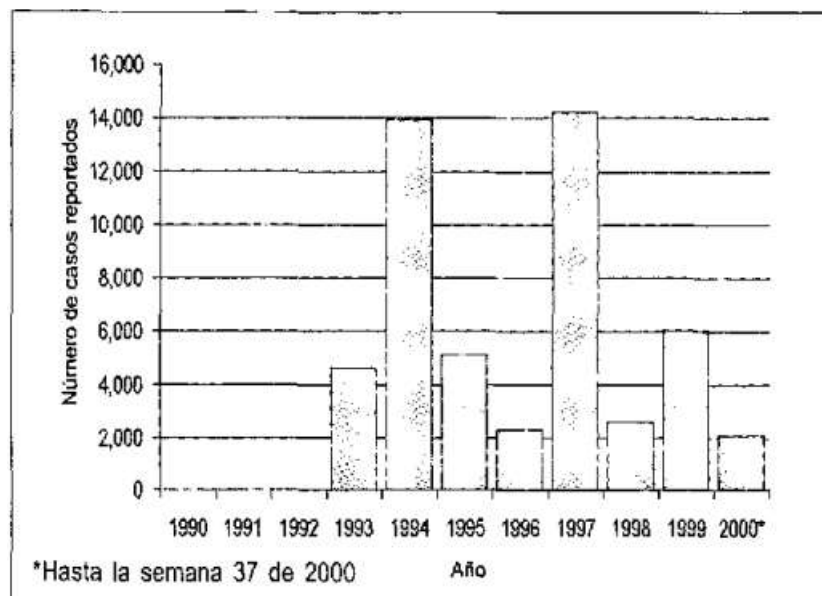
4.2.1 Historia del dengue en Costa Rica

El dengue es una enfermedad viral, la cual es transmitida por medio de mosquitos característicos, capaces de ser portadores del microorganismo, el cual ha logrado afectar a múltiples regiones alrededor del mundo, en donde por supuesto, el continente americano también se ha visto involucrado en esta epidemiología, por su parte, Costa Rica no ha sido la excepción a la propagación de dicha enfermedad, la cual se ha caracterizado en sus momentos específicos de brotes, por causar un gran impacto en la Salud Pública del país.⁴ Costa Rica ha sido uno de los últimos países del continente americano, en comenzar a reportar casos de virus del dengue porque el primer caso de esta enfermedad en el país, fue reportado en la década de los años 90, específicamente en el año 1993, donde por primera vez en la historia, el territorio nacional haría la cuantificación aproximada de 4.612 casos de tal patología, para entonces en el próximo año, aumentar considerablemente las tasas de infección por este microorganismo, alcanzando cifras de 13.929 casos, gracias a esta alza de casos, en un periodo tan reducido, el país comienza a realizar medidas preventivas, donde se puede mencionar por ejemplo, campañas de fumigación, educación pública, también eliminación de posibles criaderos de mosquitos y por último, la vigilancia epidemiológica, todo esto con el afán de que la población hiciera conciencia, logrando resultados muy positivos porque en los próximos dos años, las tasas de incidencia se verían reducidas considerablemente, producto de las medidas implementadas por el sector salud.⁵⁴

Por más medidas preventivas que se realizaron, no obstante, los casos de dengue seguían persistiendo, donde por primera vez en el país se reporta el primer caso de dengue hemorrágico, el cual fue documentado en el 1995, específicamente en la región Chorotega, sin embargo, esto no terminaría con el simple reporte de tal caso, sino que un año después, se sumarían a la historia, los primeros dos casos de mortalidad, ocasionados por esta particular variante del dengue. Aunado a todo esto, en el 1997 se reporta una epidemia en el país, registrando un total de 14.267 casos, el cual es el mayor número de pacientes positivos registrados, en un mismo año para Costa Rica. ⁵⁴

A continuación, se logra observar unos gráficos, extraídos de un boletín epidemiológico de la Organización Panamericana de la Salud, lo cual logra ilustrar de muy buena manera, todos los datos proporcionados anteriormente, donde en se cuantifican casos de dengue en Costa Rica entre los años 1990-2000 y con su aproximación de casos reportados. ⁵⁴

Figura 11. Número de casos de dengue reportados en Costa Rica, en 1990-2000



Fuente: BINASS. El Dengue en Centroamérica: Las epidemias de 2000.⁵⁴

4.2.2 Incidencia

Uno de los aspectos más importantes que se deben tomar en cuenta, son las tasas de incidencia que puede llegar a tener el virus del dengue en la población costarricense porque con esto se puede estimar si múltiples variantes, como por ejemplo, si las medidas preventivas están teniendo un impacto importante en la disminución de la infección por este microorganismo, es por este motivo que en el 2019 se realizó un estudio, con un periodo comprendido, desde el año 2005, hasta el 2014, donde se reunieron médicos especialistas en infectología y epidemiología, de diferentes países, en que se puede mencionar: Guatemala, Honduras, El Salvador, Nicaragua, Costa Rica, Panamá y República Dominicana, de todos estos, se recopilaron y de una manera integrada, se analizaron los datos tanto de reportes de casos, como de muerte ocasionadas por el dengue.²⁸

Del estudio mencionado anteriormente, se logran obtener los resultados de la epidemiología del dengue a nivel subregional, donde se logra observar, con respecto a la incidencia de los casos de dengue, que se notificaron 1.118.464 casos, gracias a estos datos, se puede abarcar, que de la totalidad, un 81.4 % de estos fueron documentados en cuatro países, donde entre ellos, se menciona Costa Rica, también se logra denotar que es uno de los países con más alta tasa de incidencia anual, con un rango de afectación de 311.4 – 490.8 por cada 100.000 habitantes.²⁸

A continuación, se puede observar una tabla donde se busca resumir de la mejor manera, las tasas de incidencia y porcentaje acumulado de casos reportados de virus del dengue, todo esto en Centroamérica, en el estudio que se realizó desde el 2005, hasta el 2014, el cual logra documentarse a Costa Rica con un reporte de casos de 220.731, en el periodo mencionado anteriormente, lo cual equivaldría a un 19.7 % del 100 % de los países involucrados en el estudio.²⁸

Tabla 4. Tasa media de incidencia y porcentaje acumulado de casos de dengue en Centroamérica durante el periodo de 2005-2014.

País	Total de casos de dengue notificados	Tasa media de incidencia del periodo 2005-2014	Porcentaje (%)
Honduras	268.411	357	24%
El Salvador	238.282	383.6	21.31%
Costa Rica	220.731	490.8	19.7%
Nicaragua	183.252	311.4	16.4%
Guatemala	89.151	62.7	8%
R. Dominicana	78.685	80.2	7%
Panamá	39.952	114.7	3.6%
Total	1.118.464	216.7	100%

Fuente: elaboración propia del sitio extraído de Scielo. Epidemiología del dengue en Centroamérica y República Dominicana.²⁸

Otro estudio realizado por la Asociación Costarricense de Salud Pública (ACOSAP), donde se recopila información acerca de los datos de números y casos registrados, en un periodo entre los años 1993, hasta el 2016, en este tiempo se logra observar que, en el 1993 se registraron 4612 casos de dengue, lo cual gracias a un cálculo estimado según la cantidad de población registrada, se obtiene que la tasa de incidencia del dengue para ese momento es de un 0.14 %, lo que se puede lograr analizar como 14 casos por cada 100.000 habitantes, mientras que para el último año de este estudio, que sería el 2016, se registraron 233.19 casos de dengue, esto de la misma manera y con el estimado acerca de la población cuantificada para ese periodo da como resultado una tasa de incidencia de 0.48 %, pudiendo dar a entender que las tasas de incidencia para ese año, sería de 48 casos positivos por cada 100.000 habitantes en el territorio toda la extensión del territorio costarricense.⁵⁵

En este estudio también se pueden observar muchas fluctuaciones con respecto a los porcentajes de incidencia de casos de dengue, en el periodo comprendido de la investigación realizada, donde se pudieron observar datos desde 0.07 % en el año 1996, el cual fue la cifra más pequeña reportada, hasta las cifras más altas registradas como 1.06 % en el año 2013, gracias a esto, se logra determinar, que la infección por virus del dengue es una situación que varía mucho año tras año, donde se resalta la importancia de no dejar de realizar las medidas preventivas que se recomiendan a la población en general, todo con el objetivo final de lograr disminuir las tasas de incidencia que se reportan todos los años al Ministerio de Salud de Costa Rica y la afectación a la población costarricense. ⁵⁵

El Ministerio de Salud de Costa Rica, realiza una publicación el día miércoles 07 de febrero del año 2024, donde se reportan datos obtenidos por la Dirección de vigilancia de la Salud y se logra documentar una caída de 2679 casos de dengue en el país, que se distribuyen en las diferentes regiones del país, pudiendo observar que tres de ellas son las que presentan una mayor notificación de casos positivos por dengue, encontrándose la región Central Norte con 646, en el siguiente escalón se encontraría la Central Sur con un total de 519 casos y en tercer lugar la región Pacífico Central con 454 casos, de la misma manera pudiendo destacar los diferentes cantones donde se reportan la mayor cantidad de casos presentes, mencionando a Alajuela con 308 casos, seguido de San José con 236 casos positivos por dengue, además de Puntarenas con 218 y finalmente Turrialba y Atenas, con 183 y 94 casos respectivamente.

A continuación, se puede observar una tabla que encasilla las diferentes regiones del país, con sus casos y porcentaje de afectación. ⁵⁶

Tabla 5. Listado de regiones de Costa Rica afectadas por el virus del dengue, ordenadas de manera descendente.

Región	Casos	Tasa
Central Norte	646	61.7
Central Sur	519	33.7
Pacífico central	454	141.7
Chorotega	332	70.3
Central Este	254	44.2
Huetar Caribe	237	49.5
Brunca	120	31.8
Occidente	73	31.9
Huetar Norte	44	16.4
Total	2679	50.5

Fuente: elaboración propia, extraído de Ministerio de Salud.⁵⁶

Situación actual de casos de dengue en Costa Rica

El Ministerio de Salud pone en alerta a la población, debido al aumento de casos del virus del dengue reportados en Costa Rica. Se han registrado 10.000.000 casos en los primeros 6 meses del año 2024 en las Américas, con 12.000 casos de dengue severo y 5436 fallecimientos, en Costa Rica no se han reportado fallecimientos, sin embargo, a raíz del cambio climático se puede dar el incremento de casos y fallecimientos por lo que se deben tomar medidas de manera inmediata.⁵⁷

A la semana epidemiológica 26, del 23 al 29 de junio del presente año, en Costa Rica se registraron un total de 12.328 casos. La región Central Norte presenta el mayor número de casos sospechosos (2815) y la Región Brunca la tasa más alta 581.45/100.000 habitantes.⁵⁸

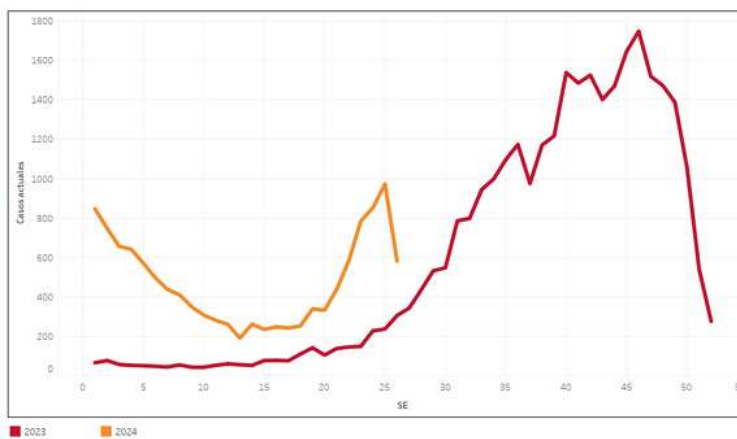
Figura 12. Costa Rica: Casos y tasas de dengue por región a la semana epidemiológica 26, 2024 (Tasa por 100.000 hab.).

Region	Casos Dengue	Tasa Dengue
Brunca	2.193	581.45
Pacifico Central	1.361	424.66
Huetar Norte	959	356.95
Central Norte	2.815	269.05
Chorotega	912	193.19
Central Este	1.065	185.22
Huetar Caribe	886	184.93
Central Sur	1.691	122.63
OCCIDENTAL		
Central Occidente	246	
Total	12,328	

Fuente: Dirección Vigilancia de la Salud, Unidad de Indicadores de Salud

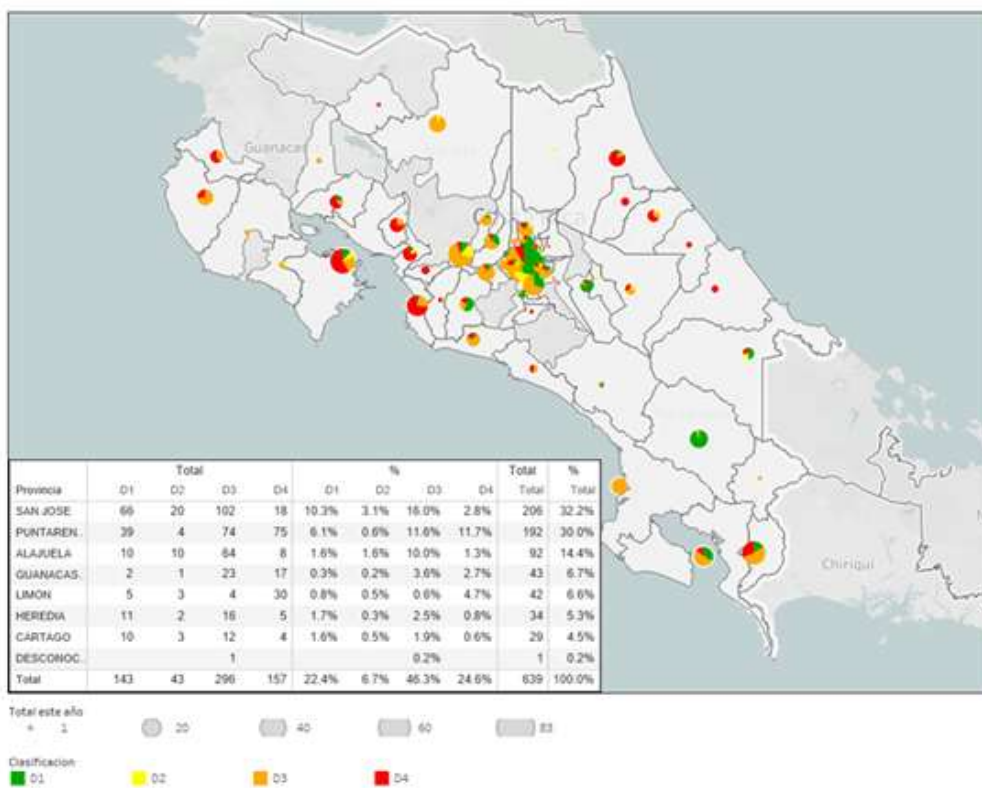
Fuente: Extraído de Ministerio de Salud. Boletín Epidemiológico N°26 de 2024.⁵⁸

Gráfico 1. Casos de dengue por semana epidemiológica, Costa Rica



Fuente: Extraído de Ministerio de Salud. Boletín Epidemiológico N°26 de 2024.⁵⁸

Figura 13. Distribución espacial de los serotipos de dengue, Costa Rica



Fuente: CNRV-INCIENSA

Fuente: Extraído de Ministerio de Salud. Boletín Epidemiológico N°26 de 2024.⁵⁸

Dentro de las estrategias que ha implementado el Ministerio de Salud, están:

- Intervenciones en las localidades prioritarias de San José y Alajuela donde se fumigaron un total de 63,780 casas.
- Actividades complementarias de eliminación de criaderos como educación a la población.
- Colocación de mallas con insecticidas seguros en los recipientes de almacenamiento de agua para consumo con el fin de evitar que se convirtieran en criaderos.
- Campaña de comunicación “Basta de aplausos” a través de los medios de comunicación y Redes Sociales.

- Durante todo el año, el equipo de control de vectores ha fumigado más de 500.000 casas, de las cuales 13.409 tenían criaderos con larvas.
- Se han tratado 963.601, además, depósitos con larvicidas y se han eliminado 530.811.
- El año pasado para esta misma fecha se habían fumigado aproximadamente 150.000 casas menos.
- Se espera terminar este año con un millón de casas fumigadas, estas intervenciones se hacen todos los días en diferentes zonas del país.⁵⁷

4.2.3 ¿Cómo se trata el dengue en Costa Rica?

Una de los puntos más importantes de que se deben tener conocimiento, es acerca del manejo que se le debe dar a la infección por el virus del dengue, donde para esto, primeramente realizar un diagnóstico o una aproximación diagnóstica correcta, por tal motivo, es que se utilizan distintas habilidades adquiridas con el nivel de capacitación del médico tratante, como por ejemplo la historia clínica, la cual debe ser un cuestionario dirigido hacia los malestares que presenta el paciente, para con esto poder realizar un examen físico completo, de igual manera buscando puntos o datos importantes, que pueda ayudar a consolidar la sospecha diagnóstica de virus del dengue, no obstante, siempre existen otras entidades que se deben tener presente, a la hora de pensar en un caso de dengue, entre ellas se puede mencionar, la leptospirosis, la malaria, salmonelosis, virus de influenza, rubéola, hepatitis, entre muchas otras patologías más, todo esto debe ser tomado en cuenta, como parte de los diagnósticos diferenciales del caso sospechoso de dengue.⁷

Para esto también es de vital importancia, a la hora de realizar la inspección médica, tener presente observar datos como, la temperatura del paciente porque la patología en cuestión, tiene la característica de generar procesos febriles importantes, además de las constantes vitales, como lo son la frecuencia cardiaca, frecuencia respiratoria y presión arterial porque estas tienden a fluctuar bastante, además de poder orientar cuál es el estado en el que se encuentra el paciente, en el momento de la evaluación y evolución del caso.

Otra de las variantes por otro lado, que son de vital importancia tener presente, son los resultados de laboratorio que se le hacen al paciente en sus controles de rutina, ya que esto nos ayuda a orientar el momento de la enfermedad que se encuentra la persona, además de que ayuda a determinar si el paciente está teniendo algún tipo de mejoría en su evolución.

7

En el momento donde el paciente es diagnosticado con la enfermedad del dengue, este debe someterse a un muy cercano control y seguimiento, por parte del centro de salud correspondiente, según la zona de atracción de donde resida la persona. Este control y seguimiento diario, será realizado en la consulta de dengue, en la cual el médico es asignado a hacer la evaluación de manera exclusiva de pacientes con casos positivos por dengue, este es el encargado de investigar la existencia de un nexo epidemiológico, antecedente o no de casos de dengue, además de la respectiva fecha y serotipo del caso, por otro lado, también es importante el documentar la presencia o ausencia de signos de alarma, que puedan poner en riesgo la vida del paciente, para así con esto, poder tomar un accionar diferente y cubrir las necesidades propias que manifieste el paciente.⁷

Conforme se vaya avanzando en la enfermedad, el paciente deberá seguir consultando al centro de salud para su seguimiento, donde se le anotará con la mayor precisión posible, el día, hora e inicio de síntomas, además del día de evolución en el que se encuentra, para así complementarlo de una manera integral, con los datos aportados clínicamente y con los estudios de laboratorio correspondientes, donde como mínimo se solicita un hemograma diario de manera estricta, también se pueden sumar estudios de serología, esto según el contexto epidemiológico que se encuentre y el criterio del médico.⁷

Como parte del tratamiento, se menciona inicialmente un manejo sintomático, donde el dolor sería la mayor preocupación que tenga el paciente en ese momento, por tal motivo, este debe ser tratado con el medicamento proporcionado por la seguridad social del país, el cual sería el acetaminofén, que se deben respetar sus dosis, tanto para niños, que se utiliza 15-20 mg/kg/dosis, hasta para los adultos, los cuales se les permite consumir de 500-1000 mg en un periodo no menor a 6 horas.

Es de suma importancia mencionar, por otro lado, que todo medicamento que sea administrado por vía intramuscular o subcutánea queda totalmente restringido en pacientes dengue positivos, esto por el riesgo aumentado de sangrado que existe en esta población.⁵⁹

En el caso de que el paciente no tenga síntomas de alarma o criterios de hospitalización, este podrá ser egresado a su casa, con un manejo estricto y cercano, donde se recomienda inicialmente mantener una muy buena hidratación del paciente, independientemente de su edad, por ejemplo, los lactantes deben consumir de manera regular la leche materna proporcionada por su madre, en el caso de que el lactante ya tenga la capacidad de ingerir otras sustancias, se podrá dar líquidos a tolerancia, como por ejemplo agua de arroz, jugos de fruta natural, sueros orales, sopas caseras que no cuente con consomé, para los pacientes adolescentes y adultos se pueden administrar los mismos líquidos mencionados anteriormente, se recomienda que estos ingieren al menos un vaso grande de 240 ml, por lo menos cada 4 horas.⁵⁹

Queda totalmente restringido el uso de gaseosas, jugos comerciales que vengan preparados o bebidas hidratantes de uso meramente deportivo, solamente se recomienda los medios de hidratación mencionados anteriormente, por otro lado, no se aconseja el uso de medios físicos para realizar la reducción de la fiebre, para esto es el uso exclusivo del acetaminofén, el paciente debe acudir diariamente al control con el médico y mantenerse muy bien vigilado porque si en caso de que la persona comience a presentar algún deterioro o complicación súbita, este deberá acudir de manera inmediata al centro médico más cercano, para su respectiva valoración.⁵⁹

Un punto sumamente importante que se debe conocer, son los criterios que pueden indicar que el paciente con un caso positivo de dengue, tenga que ser admitido en un centro hospitalario para un manejo más cercano y efectivo, por tal motivo, se menciona que la presencia de al menos uno de los siguientes criterios que se mencionan a continuación, durante el periodo de control diario, es suficiente para considerar el traslado inmediato del paciente hacia el centro hospitalario correspondiente, según la zona de atracción que se encuentre⁵⁹:

- En el momento que el paciente presente una extravasación del plasma sanguíneo y esto se podrá observar, por ejemplo, en el desarrollo de edema, que podría ser a nivel de cualquiera de las extremidades o incluso a nivel facial, derrames pleurales documentados por medio de un estudio de imagen, como lo es la radiografía de tórax convencional, el dolor abdominal persistente que podría orientar a que el paciente está desarrollando un cuadro de ascitis.
- Evidencia de sangrado espontáneo, que se puede observar en cualquiera de las mucosas, como por ejemplo, un sitio muy frecuente de sangrado en pacientes con dengue, son las encías, que sangran de manera espontánea o que puede ser observado mientras el paciente lava sus dientes, sin embargo, también el sangrado podría observarse en la mucosa nasal, pudiendo dar cuadros de epistaxis espontáneas, además de que pueden observarse cuadros de sangrado digestivo alto o bajo y por supuesto en la piel del paciente, dando las características lesiones dermatológicas del dengue, conocido como petequias o equimosis.
- Alteración del estado de conciencia, este es uno de los criterios de hospitalización más importantes porque esto indica una alta afectación por parte del paciente, en el momento que existe una alteración del estado de conciencia por dengue, indica múltiples circunstancias, entre ellas un sangrado a nivel de sistema nervioso central.
- Disminución rápida en el número de plaquetas, observado en muestras consecutivas en los controles realizados diariamente, esto porque indicaría que el paciente está empeorando en su evolución, pudiendo aumentar el riesgo de sangrar fácilmente en sitios donde la corrección de este sea sumamente complicada, como por ejemplo a nivel del tracto gastrointestinal o en el sistema nervioso central
- Presión arterial media baja según el sexo y la edad del paciente, esto yendo junto con signos de hipoperfusión o taquicardia en niños, lo cual podría orientar a que la paciente está teniendo datos iniciales de una descompensación importante, que podría evolucionar de una manera rápida y descontrolada, hacia un empeoramiento de la vitalidad del paciente.

- Pacientes lactantes menores de 1 año porque estos tienen la capacidad de descompensarse abruptamente, con datos más inespecíficos que la población adulta, por tal motivo es que se debe mantener hospitalizados a este tipo de pacientes, para así enfocar sus esfuerzos en que el paciente no evolucione de una manera tórpida
- Pacientes con intolerancia a la vía oral, esto se explica de una manera muy sencilla, porque la hidratación en estos pacientes es vital, para que no empeoren su cuadro, por tal motivo, si la persona no puede ingerir líquidos o alimentos, por distintas razones, este debe ser admitido a un centro hospitalario, para poder hacer la reposición hídrica por medio de la vía intravenosa.
- Presencia de comorbilidades descompensadas, un paciente que tiene sus enfermedades crónicas o procesos emergentes, no tiene la misma capacidad de respuesta frente a este virus, por tal motivo, estos pueden evolucionar de una manera rápida y descontrolada, hacia un escenario desfavorable para ellos, por tal motivo se admiten en el centro hospitalario, para poder no solamente evitar la evolución tórpida, sino también para corregir las comorbilidades que se presenten a ese momento.
- Embarazadas con alto riesgo obstétrico y esto es simplemente explicado, porque ya la paciente se encuentra de base con una patología que está poniendo en riesgo su embarazo y si se le suma el caso del dengue, las condiciones de esta podrían empeorar tanto para ella, como para el bebé, es por esto por lo que se deben de ingresar al hospital, para llevar una observación más cercana y amplia sobre su estado de salud.
- Un punto importante que debe ser tomado en cuenta, sin embargo, no forma parte del listado de los criterios de hospitalización, es la condición social del paciente, si este por lejanía de su hogar hacia el centro de salud o por economía, no puede acudir a sus citas diarias, estas deberán ser consideradas como posibles candidatos a su internamiento porque existe el riesgo de empeoramiento en sus hogares, sin la posibilidad de recibir atención médica oportuna.

En el caso de que el paciente cumpla con alguno de los criterios mencionados anteriormente, el manejo deberá ser intrahospitalario, donde se cubrirán distintos aspectos, que difieren al cuidado en el hogar, por ejemplo, la dieta será asignada según el criterio médico por el cual haya sido evaluado este paciente.

Se le canalizará, además, una vía periférica de grueso calibre, a la cual se le colocará un sello de heparina para poder tener un acceso fácil a la administración de líquidos o medicamentos intravenosos, además de una buena hidratación oral, esto en el caso de que el paciente tenga la tolerancia por medio de esta vía, si es el caso de que este presente vómitos persistentes, se debe utilizar una solución de mantenimiento, la cual puede ser una solución mixta o un glucosado al 5 %, que debe ser colocada a aproximadamente 3 cc/kg/hora, hasta que se comience a tolerar la ingesta de líquidos. El uso del acetaminofén queda indicado su prescripción solamente por razón necesaria, no será un medicamento que se le ponga constante, solamente en caso de requerirse, de igual manera si el paciente presenta picazón o prurito en su cuerpo, puede usarse calamina.⁷

Existen pacientes con casos donde requieren recibir hemostasia, por presentar hemorragias en las zonas mucosas o bien por el riesgo aumentado de sangrado, debido a una reducción importante en número de sus plaquetas, por tal motivo, se mantiene la importancia de realizar un hemograma completo cada día sin excepciones, además de un control estricto, de la presión arterial media y los signos vitales cada 4 horas como mínimo, dependiendo si el paciente se encuentra en un estado más deteriorado, estos deberán hacerse con una mayor frecuencia.⁷

Es importante también la realización de un ultrasonido de abdomen y tórax, en el momento que el paciente presente plaquetas con niveles inferiores a 75.000 o presencia de signos de alarma, esto por las probabilidades de sangrado oculto en alguna de estas cavidades, que podría empeorar de una manera muy importante el estado hemodinámico del enfermo, además es sumamente importante verificar con el banco de sangre la existencia de componentes sanguíneos importantes, como lo son el plasma, los crioprecipitados y las plaquetas, en el caso de que el paciente requiera de transfusiones de plaquetas, se deberá hacer con base en el peso del paciente, donde se coloca 0.1 U/kg/dosis, esto solamente se realiza en caso de que el sangrado ponga en peligro la vida del paciente y no por la trombocitopenia esencial.⁷

Cuando un paciente comienza a presentar mejoría en su estancia hospitalaria, se comienzan a considerar el egreso y envío a su hogar, sin embargo, el paciente debe cumplir con una ausencia de fiebre, la cual tenga una duración de mínimo 48 horas sin el uso de ningún tipo de antipiréticos o de medidas para reducir la fiebre, además de presentar una tendencia hacia la normalización del hemo leucograma, por supuesto debe correlacionarse con una mejoría clínica evidente donde el paciente tenga la capacidad de tolerar la vía oral e incluso se menciona que debe presentar apetito, por último existir un ascenso considerable del número de plaquetas del individuo, donde no exista ningún tipo de riesgo de sangrado o complicaciones: por eso es importante mencionar que todas las circunstancias mencionadas anteriormente deben ser cumplidas para poder optar por el egreso del paciente con dengue, no pueden omitirse y una no superpone sobre la otra.⁷

4.2.4 Serotipos existentes en el país

La enfermedad del dengue es ocasionada por un tipo de virus, el cual tiene una codificación de tipo genética de una cadena monomérica de tipo ARN, perteneciente a la familia del género Flavivirus, este cuenta con un medio de transporte, conocido como vector, para realizar su proceso infeccioso, el cual es el mosquito, mejor conocido como el *Aedes aegypti*, el cual por medio de este puede transferir el microorganismo, para así poder infectar a sus huéspedes, donde el virus se puede llegar a clasificar en cuatro distintos serotipos, estos son denominados, según sus diferentes funciones antigénicas y genéticas que pueden llegar a presentar, por tal motivo, se puede encontrar serotipos del dengue, desde el 1 hasta el 4, pudiendo encontrarse en la literatura como DENV1, DENV2, DENV3 y DENV4.⁶⁰

Dentro de cada uno de los serotipos presentes, se podrá observar genotipos, los cuales difieren entre sí, en un 3-6 %, esto propiamente en las codificaciones de aminoácidos y nucleótidos, respectivamente, a hoy se han logrado recopilar información acerca de estos genotipos, donde en el DENV1 se puede observar seis distintos genotipos, a estos se les otorga una enumeración de tipo romana, para poder identificar a cada uno de ellos.

Se cuenta, por otro lado, con el DENV2, también posee seis genotipos, los cuales tienen la característica de que cada uno de ellos, tiene una nominación propia, por ejemplo el tipo I se le conoce como el americano, el tipo II es denominado el cosmopolita, el tipo III tiene una fusión de nombres porque este se le conoce también como el asiático-americano meridional, seguidamente el tipo IV, llamado el genotipo asiático III, para que el número V, sea el asiático I, por último se encuentra el genotipo VI, el cual es el llamado selvático. Con lo que respecta a los demás serotipos, se logró evidenciar que estos también cuentan con sus propios genotipos, curiosamente ambos tienen la misma cantidad, específicamente cuatro genotipos, tanto para el DENV3, como para el DENV4. ⁶⁰

Con lo que respecta a la infección por el virus del dengue, este se puede otorgar una inmunidad sumamente importante porque se menciona que esta puede alcanzar décadas sin presentar una recurrencia, sin embargo, las inmunidades conferidas no son cruzadas, esto quiere decir que cada serotipo tiene su propia inmunidad, si un paciente en su momento adquiere una infección por un serotipo específico, por ejemplo el DENV1, este no tendrá una cobertura frente a los demás serotipos, incluso se menciona que la infección secundaria por un serotipo diferente al ya expuesto, tendrá mayores probabilidades de otorgar una enfermedad con un nivel de complejidad mayor, donde el paciente presenta mayores probabilidades de descompensaciones fuertes y desenlaces desfavorables para este, otorga también la necesidad de un tratamiento de mayor cobertura. ⁶⁰

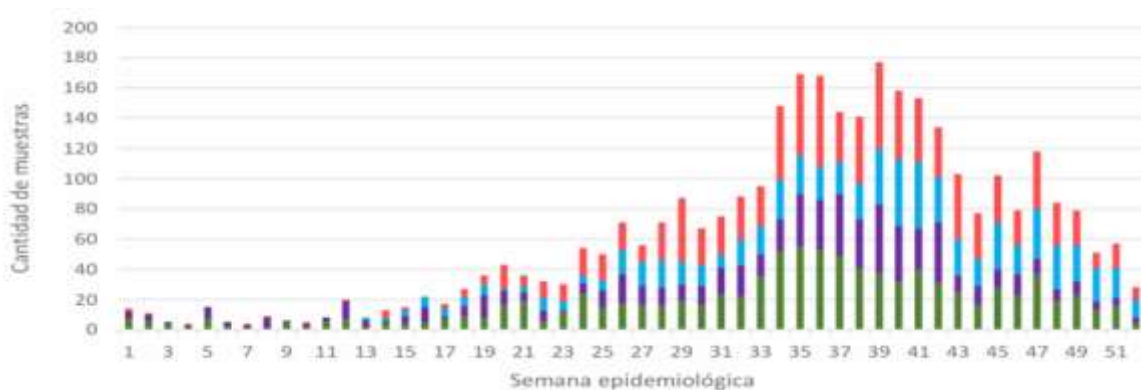
4.2.4.1 Vigilancia virológica del dengue

En el año 2023 se realizó un informe de vigilancia epidemiológica por medio de resultados de laboratorio, donde se analizaron diferentes tipos de Arbovirus, como lo es el Zika, Chikungunya, fiebre amarilla y demás, por supuesto que entre estos, se pudo encontrar el virus del dengue, en el cual, gracias a el CNRV, se logra hacer el registro de un aumento del número de muestras que fueron recibidas en un periodo determinado, en comparación con años posteriores, donde se realizó este mismo estudio, para así poder cuantificar la suma de 5395 muestras por medio de las pruebas de PCR, donde se logra observar un porcentaje específico de positividad de un 39 %, de esta totalidad de las mismas.

Se logra extraer 3228 muestras, las cuales fueron analizadas por medio de una PCR, pero en esta ocasión para lograr identificar el serotipo del dengue que se estaba presentando en la población, otorga resultados de un 23.3 % para el serotipo DENV-1, de la misma manera se logra evidenciar un 15.8 % para los causantes de tipo DENV-2, para con esto, encontrar al DENV-3 en un porcentaje de presentación de un 25.5 % y finalmente, el último serotipo y el cual fue donde se reportaron muchos más casos de los anteriormente mencionados, fue el tipo DENV-4, con una representación del 35.4 % para así poder completar la totalidad de los casos registrados y analizados por virus del dengue.⁶¹

A continuación, se muestra una tabulación, donde se busca hacer la representación de los serotipos reportados, de los casos positivos específicos por dengue, realizándose por medio de semanas epidemiológicas, logra demostrar así la gran circulación que tuvo este microorganismo y sus diferentes variantes, durante todo el año correspondiente, en el territorio nacional, logra representar con distintos colores, donde el color verde hace referencia al DENV-1, con una coloración morada se presenta el serotipo DENV-2, seguidamente termina con el color celeste y anaranjado, quienes hacen referencia a los DENV-3 y DENV-4 respectivamente, gracias a esto, se logra observar que en la semana epidemiológica número 13, es donde se comienza a hacer la reintroducción de uno de los serotipos de los cuales, había tenido una tasa de presentación infrecuente en años posteriores, es el DENV-3 que se menciona.⁶¹

Gráfico 2. Distribución de los serotipos de dengue, identificados según semana epidemiológica.



Fuente: Extraído de INCIENSA. Informa de vigilancia Arbovirus basada en laboratorio.⁶¹

Curiosamente el año 2023, fue donde se tuvo una situación epidemiológica sumamente delicada en el país porque como se pudo observar anteriormente, se contaba con los 4 serotipos circulando en la población y en porcentajes bastante considerables para cada uno de ellos, donde no solamente se presentó este acontecimiento, sino que también se tuvo el hito, de ser el año con mayor incidencia de casos de dengue, esto en comparación a los últimos registros observados en los 7 años posteriores a este.⁶¹

A continuación se logra observar un gráfico, el cual tiene como objetivo, el demostrar el comportamiento tan característico, que tuvo el virus del dengue en el año 2023, de la misma manera, realizándose por medio de semanas epidemiológicas y logrando observarse niveles reportados muy superiores en cada una de las semanas reportadas, las cuales tuvieron un pico muy temprano, a tal punto de ser considerado inusual, esto propiamente en la semana 16, lo cual tuvo su propia investigación, para con esto poder determinar, que esa elevación tendría sentido por los brotes que sucedieron en la Región Central Norte, específicamente en la zona de Sarapiquí y Turrialba, de la misma manera, sumando la Región Pacífico Central, con la predominancia encontrada en Parrita y Quepos, para con último tener la mayor dispersión en la Región Huetar Caribe, específicamente en Siquirres y Matina, todo esto que ha sido mencionado anteriormente y que se representa a continuación, es en comparación con el año 2022.⁶¹

Gráfico 3. Distribución de muestras positivas por dengue según semanas epidemiológicas, de manera comparativa entre los años 2022-2023.



Fuente: Extraído de INCIENSA. Informa de vigilancia Arbovirus basada en laboratorio.⁶¹

Una vez realizados todos los estudios pertinentes, desde hace ya varios años, se ha logrado observar, que el dengue tiene la particular característica, de ser multifactorial porque este está asociado a múltiples circunstancias, que pueden hacer un ambiente favorable para su generación, o bien, potenciar la replicación con la que este microorganismo cuenta, por tal motivo se mencionan algunos factores, como las condiciones socioeconómicas en las que se encuentre la población y la zona en la que residan, además de la introducción que puede llegar a existir de los distintos serotipos con lo que se cuentan y se habla de la circulación de otros virus que puedan estar relacionados con el dengue como tal, posteriormente, uno de los puntos más importantes que se pueden mencionar, son los cambios climáticos que se encuentran en cada una de las regiones del país, caracterizadas por las cambiantes circunstancias climatológicas.⁶¹

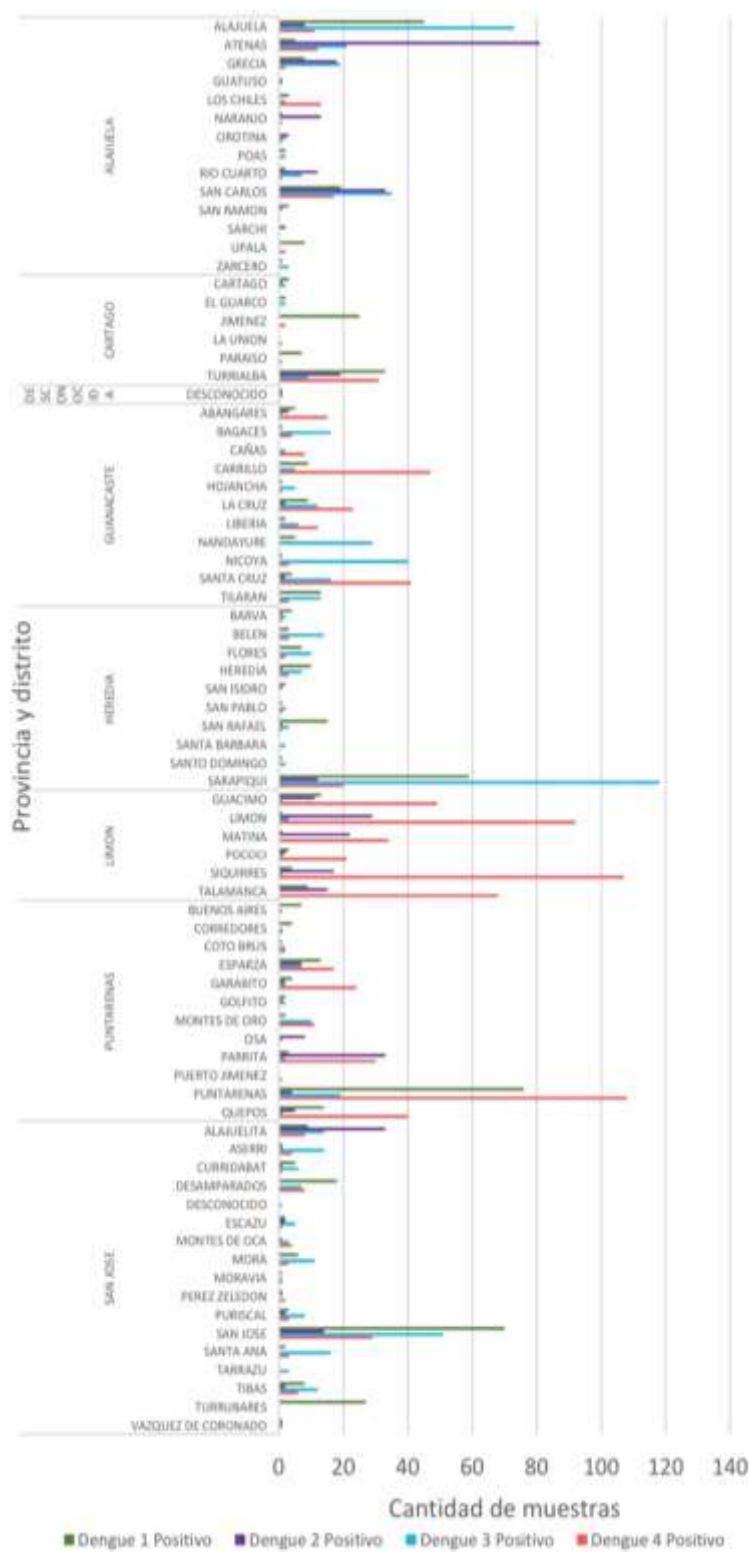
Este estudio realizado por INCIENSIA, también se encargó de recopilar la información por medio de la distribución de los serotipos existentes y organizarlos por provincia y cantón, con recopilaciones numerosas de cada una de estas, donde para el primer semestre de este año, se logra observar que el cantón de Sarapiquí, fue el único en lograr reportar casos con los cuatro serotipos existentes de dengue, logra así sumar de manera considerable a 29 casos en total, gracias a esto, este cantón logra cerrar el año 2023 con la mayor cantidad de casos confirmados por dengue, haciéndolo con la totalidad de 209, el cual estaría seguido por la provincia número seis de Costa Rica, que sería Puntarenas, con una sumatoria de 207 casos positivos por virus del dengue, seguidamente la capital del país, San José con 164, para que Alajuela se situara en el siguiente escalón con una incidencia de 137 casos, con valores muy cercanos entre sí, se puede encontrar a Siquirres, Limón y Atenas, quienes lograron reportar 129, 125 y 119 casos respectivamente para cada uno de sus sectores cantonales, por último, se encuentra situado San Carlos, quien tuvo la notificación de 104 casos de dengue, con esto logra evidenciar la gran cantidad de casos que registro el país en dicho año.⁶¹

En el siguiente gráfico, realizado por INCIENSIA, se puede encontrar la distribución de todos los serotipos encontrados y ordenados por provincia y por cantón, donde se puede correlacionar la información mencionada anteriormente y se logra observar que la provincia de Sarapiquí no solamente es la provincia con mayor cantidad de casos reportados de Heredia, sino que también, es la de mayores casos reportados a nivel país, por su parte también se logra observar cuál fue la predisposición de esta zona y se observa que, tuvo una mayor predilección a infección por DENV-3. Por su parte en la provincia de Alajuela, se cuenta con Atenas que es el de mayor cantón con casos reportados, predominantemente con mayor presentación del DENV-2 y propiamente la zona centro de este cantón, se logra observar en mayor cantidad al DENV-3.⁶¹

En el mismo gráfico, además, se logra observar también que la provincia de Limón es la que tiene una afectación más pareja en cada uno de sus cantones, donde se puede observar que la zona centro de Limón, como Matina, Siquirres y Talamanca tienen niveles bastante altos en infecciones por virus del dengue, además de que la mayor predilección que se puede encontrar con respecto al serotipo sería el DENV-4 en las anteriormente mencionadas. Por último, cabe mencionar que la capital de San José tuvo una afectación bastante considerable también, específicamente en la zona centro de esta provincia, presenta en primera instancia, una predisposición importante por el DENV-1 y de una manera estrecha también se puede observar al DENV-3, con su respectivo porcentaje de afectación para este.

61

Gráfico 4. Distribución de los diferentes serotipos, en las provincias y distritos de Costa Rica



Fuente: Extraído de INCIENSA. Informa de vigilancia Arbovirus basada en laboratorio. ⁶¹

Es importante no solamente conocer los cantones y provincias de Costa Rica que son afectadas por los distintos serotipos del dengue, sino que también tiene una muy alta relevancia, conocer cuál es la tasa de involucramiento que llega a tener la Caja Costarricense del Seguro Social, de la misma manera, contabilizando los distintos serotipos de dengue donde se puede llegar a generar afectación, es por esto que se logra observar a continuación, una tabla, la cual busca resumir de una muy buena manera, la distribución de los distintos serotipos, esta vez organizado por regiones de la CCSS, gracias a esto, es posible observar que la Región Huetar Caribe, logra contabilizar la mayoría de casos positivos por virus del dengue, todo esto en los primeros semestres de varios años, pero en el 2023 este puesto fue suplantado porque la Región Central Norte fue la que obtuvo cerca de la tercera parte de todos los casos de dengue, que para hasta ese entonces, sería casi una cuarta parte de todos los casos confirmados para el final del presente año, es así la región con más casos confirmados en dicho año, con una sumatoria de 646 casos de dengue.⁶¹

Se logra documentar también, que los cuatro serotipos del virus del dengue fueron confirmados en cada una de las regiones, donde en muchas varían, desde los 2 casos hasta cifras mucho más elevadas como 371 casos de solamente un serotipo, es por esto, que para mayor simplicidad, la tabla orienta, con una coloración lila, al serotipo con mayor frecuencia de presentación en cada una de las regiones y gracias a esto se logra observar datos como, que en la Región Central Norte, el serotipo con mayor porcentaje de presentación, es el DENV-3, alcanza un 40 % de la totalidad de los casos, por otro lado y de manera cercana se logra encontrar al DENV-4, con una representación de 39 % en la Región Huetar Caribe, de la misma manera, mencionar que la Región Central Sur, fue la zona con mayores casos reportados de DENV-1, contabiliza la totalidad de 175 de este tipo, para una representación del 28 % de todos los casos ocasionados por el virus del dengue en dicha región.⁶¹

Tabla 6. Distribución de los serotipos según la región de procedencia de la muestra, en el año 2023.

Región (CCSS)	Serotipo identificado en el CNRV				Total	Porcentaje
	Dengue 1	Dengue 2	Dengue 3	Dengue 4		
N/A	24	5	23	4	56	2,1
Brunca	15	9	7	5	36	1,3
Central Norte	175	139	273	59	646	23,8
Central Sur	175	71	130	85	461	17,0
Chorotega	65	7	151	170	393	14,5
Hospital Nacional	27	2	21	12	62	2,3
Huetar Cabibe	30	95	7	371	503	18,5
Huetar Norte	25	48	47	31	151	5,6
Pacífico Central	95	54	32	224	405	14,9
Total	631	430	691	961	2713	100,0

En lila se muestra el serotipo identificado en mayor frecuencia.

Fuente: Extraído de INCIENSA. Informa de vigilancia Arbovirus basada en laboratorio.⁶¹

4.2.5 Lineamientos nacionales para el control del dengue

4.2.5.1 Prevención

Gracias a los avances en la ciencia, se ha logrado determinar, que el dengue es una enfermedad endémica, la cual no tiene una cura o un tratamiento definitivo de erradicación, que solamente se cuenta con las medidas sintomáticas en caso de estar positivo por este virus, es por este motivo, que el tema de la prevención es de vital importancia porque existen medidas básicas y fundamentales, que toda la población puede realizar sin ningún tipo de complejidad y que con esto las tasas de incidencia de la enfermedad, por consiguiente, el impacto en la Salud Pública, podría verse reducida de una manera considerable, por tal razón, es que la prevención y la promoción en contra del virus del dengue, funge un papel muy grande en la epidemiología del mismo.⁶²

El control de los casos de dengue, es una responsabilidad con la que cuenta la Salud Pública del país, la cual involucra la participación de múltiples entidades y organizaciones, que son tanto del sector público, como del privado, los cuales son comandados, por un ente rector de la producción social de la salud, es este el Ministerio de Salud de Costa Rica, el cual se debe encargar de velar de que todas las demás instituciones busquen la manera de reducir los casos de dengue en el país, por medio de medidas especiales como las siguientes⁶²:

- El desarrollo de acciones que tengan como objetivo, el promover la salud de la población, por medio de modificaciones de ciertos determinantes, como lo pueden llegar a ser, el determinante biológico, económico, social, ambiental y político cultural, los cuales son puntos de inflexión muy relevantes en la incidencia y prevalencia de los casos de dengue en el territorio costarricense.⁶²
- Lograr involucrar a la participación de una manera responsable, comprometida y organizada de todos los actores sociales posibles, los cuales tienen interacciones a nivel de la comunidad porque esto beneficiaría a que las tasas de incidencia, disminuyan de manera abrupta, se ha observado que el simple hecho de eliminar ciertos objetos u artefactos que puedan funcionar como depósito de agua, que pueda llegar a generar el ambiente necesario para que el mosquito *Aedes aegypti*, tenga su medio de reproducción, además de que se ha observado que estos, usualmente logran ser encontrados dentro de las viviendas y sus alrededores, por lo cual, el hacer conciencia de estos depósitos, haría que la población en general realice acciones desde sus hogares, que tendrían resultados muy positivos para la Salud Pública del país.⁶²
- Junto al punto anterior, sería necesario de igual manera, buscar la forma de involucrar a todos los actores sociales para realizar un trabajo en conjunto, para que con esto pueda hacerse una promoción de mejoras en los conocimientos, actitudes y prácticas de la población, lo cual podría ser sostenible en el ambiente de las personas, para la prevención y el control del dengue, implementando metodologías y procesos planificados de movilización, acciones donde se involucre la participación de los individuos, además de una buena organización comunal y comunicación social asertiva, que incite a que la población realice los cambios que se mencionan para reducir los casos.⁶²

- Otra de las medidas que se pueden realizar, es la creación de alianzas entre distintos entes locales, por ejemplo, instituciones públicas y privadas, que bien podrían ser centro de educación, líderes de grupos religiosos u organizaciones no gubernamentales, todo esto con el afán de que se utilice el poder de influencia con el que ya cuentan, para así poder utilizar esto a favor como estrategia contra los casos de dengue. ⁶²

Las acciones de promoción y prevención de los casos de dengue, se pueden dividir en dos momentos epidemiológicos específicos, uno de ellos sería el realizar acciones en ausencia del vector casual o bien, en situaciones donde no se ha establecido la notificación de casos, por otro lado, las siguientes situaciones donde se pueden establecer medidas, es cuando existe la presencia del vector capaz de poder generar la transmisión del virus, esto independientemente si existe o no notificación de los casos positivos, es por esta razón, que cuando no está la presencia de un mosquito capaz de transmitir el microorganismo, las acciones se centran en ⁶²:

- Buscar que la población participe, de manera activa y comprometida o bien que se fortalezcan la organización social, comunal y las redes sociales que se pueda manejar en el sector público, para así con esto generar una influencia para que estos se vean involucrados en dichas medidas. ⁶²
- Se mencionan también las acciones de destrucción permanente y por supuesto la eliminación de depósitos inservibles y con esto un adecuado manejo de los desechos, para así con esto reducir las posibilidades de criaderos de mosquitos y lograr una promoción de la salud más amplia. ⁶²
- Junto con las acciones anteriores, se mencionan actitudes que pueden tomar la ciudadanía con respecto a estos desechos, donde se menciona por ejemplo, el tapar, limpiar, cepillar, volcar, agujerar, reciclar, recipientes u objetos que tengan la capacidad de almacenar agua, tanto dentro de las casas, como jardines, patios, espacios de recreación, lotes baldíos, escuelas y demás, para así con esto reducir la formación de situación de creación y por supuesto que las tasas de incidencia caerían considerablemente, reduciendo el impacto en la Salud Pública del país. ⁶²

Se mencionan, por otro lado, finalmente las acciones que deben ser tomadas en el momento que ya el vector se encuentra presente en la localidad o bien, se han visto casos reportados de infección por virus del dengue, donde se logra mencionar ⁶²:


- Se pueden realizar medidas de promoción en diferentes escenarios, donde por ejemplo se pueden mencionar las escuelas, el trabajo, el ámbito familiar, esto con el fin de que se aborden temas importantes acerca de las acciones por adoptar para reducir el impacto del dengue en la zona, qué medidas se deben tomar y qué acciones realizar para evitar que la propagación de este aumente, como por ejemplo se puede mencionar, el uso de repelentes de manera constante o ropas donde las zonas de piel expuestas sean reducidas de manera considerable, de igual manera la eliminación de criaderos debe tomarse en ambos momentos epidemiológicos. ⁶²
- Se debe informar a la población de la zona afectada, sobre los casos reportados de dengue, esto con el motivo de que se tomen las medidas necesarias para su protección en contra de cualquier posible contacto con el vector y en el caso de desarrollar sintomatología similar a los casos de dengue, tome la decisión de consultar a su centro de salud, para su respectivo diagnóstico y estrecho seguimiento. ⁶²
- En los casos donde la situación empeore y se convierte en una zona epidémica, las acciones que deberán tomarse, son un conjunto, tanto de las acciones donde no existe vector, como donde sí está presente, no obstante, estas deben ser realizadas con una mayor intensidad y velocidad, para así con esto poder hacer no solamente que el impacto sea menor, sino también que la situación tenga un periodo de resolución más pronto de lo pronosticado, con esto reducir las tasas de infección, morbilidad y mortalidad por virus del dengue. ⁶²

4.2.6 Vigilancia del dengue en Costa Rica

Todo paciente que sea confirmado clínicamente y por estudios de laboratorio por el virus del dengue en el país, debe ser notificado de manera individual en la boleta VE01 y registrado en el sistema de información SISVE. Las notificaciones de las boletas VE01, deben ser enviadas al Ministerio de Salud según flujo de información establecido en el decreto ejecutivo N° 40556-S., para el protocolo para la atención y manejo de los pacientes con dengue y dengue grave en la Caja Costarricense del Seguro Social.

En la siguiente imagen se puede observar la boleta de notificación individual de la vigilancia epidemiológica, en el que se requieren datos personales del paciente como el número de identificación, nombres apellidos completos, también el diagnóstico notificado tanto como el específico, fecha exacta del inicio de los síntomas y la fecha completa del día en que se le diagnosticó el virus al paciente, su sexo, fecha de nacimiento y la edad cumplida en el momento de la entrevista y el llenado del boletín, su nacionalidad y ocupación actual del paciente, entre otros datos de lugar de residencia, trabajo, números de teléfono, lugar del lugar desde el que se informa y la persona que lo notifica; es importante recalcar que para aquellos pacientes menores de edad, debe estar el nombre de la persona responsable del niño.⁷

Imagen 14. Boleta de notificación individual para la vigilancia epidemiológica VE-01, del Ministerio de Salud de Costa Rica

MINISTERIO DE SALUD, COSTA RICA- DVS				
BOLETA DE NOTIFICACIÓN INDIVIDUAL VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA VE-01				
NUMERO DE CEDULA O IDENTIFICACION				
Nombre del paciente				
Diagnóstico notificación				
Diagnóstico específico				
Fecha inicio de síntomas	Día:	Mes:	Año:	
Fecha de diagnóstico	Día:	Mes:	Año:	
SEXO: MASCULINO: () FEMENINO: ()	Etnia			
Fecha Nacimiento	Día:	Mes:	Año:	
Edad Cumplida	Años:	Mes:	Día:	
Nacionalidad:	Ocupacion:			
Nombre del padre, madre o encargado (solo en caso de menores de < 18 años, o persona con discapacidad)				
Residencia				
Provincia	Cantón	Distrito		
Localidad	Dirección Exacta:			
Teléfono Casa	Teléfono Celular			
Lugar de Trabajo:				
Localización lugar Trabajo				
Provincia	Cantón	Distrito	Localidad	
Lugar de accidente				
Provincia	Cantón	Distrito	Localidad	
Establecimiento que informa				
Nombre de la persona que informa				

Fuente: Extraído de Protocolo para la Atención y Manejo de los Pacientes con Dengue y Dengue Grave en la Caja Costarricense del Seguro Social.⁷

4.2.7 Vigilancia serológica del dengue

El tamizaje por los anticuerpos de la IgM, es esencial para el protocolo de la vigilancia y poder identificar en espacio y tiempo, los casos positivos y poder tomar y enviar al Centro Nacional de Referencia de Virología, mejor conocido por sus siglas CNRV, las muestras agudas, es decir, aquellas en las que el paciente tiene una evolución de los síntomas de 5 o menos días, para así proceder a confirmar o descartar la infección por una prueba de PCR, en esos casos que fueron considerados sospechosos. ⁶¹

El año pasado, en el 2023, en nuestro país dejó de utilizar el SIVILAB, que fue una herramienta de la CCSS para consultar, identificar qué distritos contaban con serologías positivas y así lograr tomar las necesarias, en el que se notó un problema grande por la falta de acceso a esta información de suma importancia, actualmente se utiliza la prueba serológica ELISA para motivos de vigilancia epidemiológica, donde su indicación como positiva entra estudio como un caso probable de dengue. ⁶¹

4.2.8 Clasificación clínica y fases de la enfermedad en Costa Rica

4.2.8.1 Caso sospechoso

4.2.8.1.1 Caso sospechoso de dengue sin signos de alarma

A. Persona que presenta fiebre de inicio súbito y brusco, con una duración menor a 10 días, en la que no se pueda detectar foco evidente de infección y que usualmente se acompaña de dos o más de las siguientes manifestaciones⁷:

- Cefalea
- Náuseas y vómitos
- Mialgia y/o artralgia
- Dolor retro ocular
- Eritema o exantema
- Algunos casos pueden presentar diarrea.

Siempre es de vital importancia considerar si la persona ha viajado o vive en un área con transmisión de dengue

- B. Todo niño menor de 2 años con cuadro febril agudo ($>38^{\circ}\text{C}$), sin foco evidente de infección, que provenga o haya visitado un área con transmisión de dengue⁷.

4.2.8.1.2 Caso sospechoso de dengue sin signos de alarma

Es todo caso sospechoso de dengue que presenta uno o más de los siguientes signos de alarma⁷:

- Dolor abdominal intenso y continuo o a la palpación del abdomen
- Vómitos persistentes
- Acumulación de líquidos (ascitis, derrame pleural, pericárdico)
- Sangrado de mucosas
- Letargo o irritabilidad
- Hipotensión postural (Lipotimia)
- Hepatomegalia mayor a 2 cm
- Aumento progresivo del hematocrito
- Regularmente se presenta la caída de la fiebre.

4.2.8.1.3 Caso sospechoso de dengue grave

Todo paciente que cumpla con la definición de caso sospechoso de dengue y tenga uno o más de los siguientes hallazgos⁷:

- Evidencia de extravasación de plasma grave que pueda llevar a:
 - Choque (SCD)
 - Acumulación de líquidos (derrame pleural, ascitis, derrame pericárdico) con o sin dificultad respiratoria Evidenciado por clínica, laboratorio, radiología o ultrasonografía.
- Sangrado grave (según evaluación del clínico)
- Daño grave de órgano(s) (meningoencefalitis, miocarditis, hepatitis, neumonitis, enteritis, nefritis, pancreatitis) [protoc_nac_para_vigi_dengue.pdf](#)

Todo caso sospechoso de dengue sin signos de alarma, con signos de alarma o dengue grave será clasificado según las siguientes definiciones⁷

4.2.8.1.4 Caso probable

Caso que cumpla con cualquiera de las definiciones de caso sospechoso y que tenga el resultado de una prueba de IgM positivo o nexo epidemiológico en escenario de brote. Para efectos de la clasificación final en la base VE01 se usarán las clasificaciones de⁷:

- Probable por laboratorio (IgM positiva)
- Probable por nexos y clínica (en escenario de brote con casos ya confirmados por PCR)

4.2.8.1.5 Caso confirmado

Sospechoso con resultado de prueba de laboratorio con prueba molecular (PCR) positivo para dengue. Para efectos de la clasificación en la base VE01 se usará la clasificación de⁷:

- Confirmado por laboratorio (PCR positiva)

4.2.8.1.6 Caso descartado

Caso sospechoso sin examen de laboratorio, cuyas investigaciones clínicas y epidemiológicas son compatibles con otras patologías o no cumple con la definición de caso probable, o con prueba de ELISA o PCR negativas.⁷

4.2.8.1.7 Muerte por dengue

Todo paciente que fallezca con sospecha de dengue, dengue grave u otra fiebre hemorrágica o que en su evolución se considere como diagnóstico diferencial el dengue, se debe considerar como una muerte sospechosa por dengue.⁷

4.3 Estudio de la implementación de la vacuna en Costa Rica

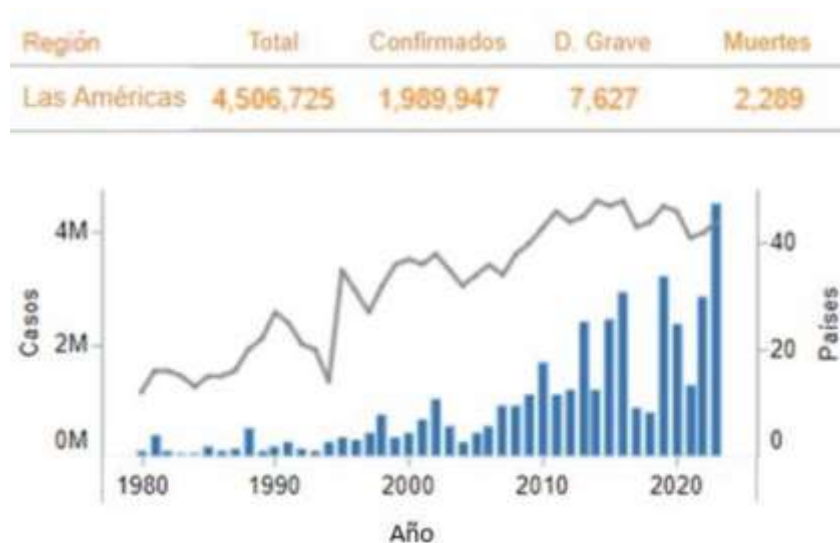
En el país el laboratorio que se encarga de la coordinación de vigilancia serológica y virológica del dengue, es el Centro Nacional de Referencia de Virología, del Instituto Costarricense de Investigación y enseñanza en Nutrición y Salud (INCIENSA) quienes iniciaron precisamente por el estudio del virus del dengue en octubre de 1993, hoy se encarga de coordinar en el país la vigilancia de diferentes enfermedades virales que son de mucha importancia para la Salud Pública, entre ellas se pueden mencionar, Influenza, SAS-Cov, Dengue, Zika, Chikungunya, Fiebre Amarilla, Varicela, entre otros, así como de formar parte en procesos de aseguramiento de la calidad, enseñanza e investigaciones operativas en Costa Rica, pero también a nivel internacional para la vigilancia epidemiológica de las enfermedades mencionadas anteriormente.⁶³

El CNRV, actualmente se encuentra dividido en tres grupos, según las agrupaciones que se vigilan: virus inmunoprevenibles, arbovirus y virus respiratorios. En el grupo de las Arbovirosis, específicamente en virus del dengue, la vigilancia que se basa en laboratorio se encuentra en trabajo en equipo con la red de laboratorios públicos de la Caja Costarricense del Seguro Social. Para el año 2015 el Centro Nacional de Referencia de Virología fue parte del proceso de descentralización de la serología por anticuerpos IgM para este virus y los encargados de estos fueron cinco hospitales: Hospital Monseñor Sanabria, en Puntarenas, Hospital Escalante Padilla, en Pérez Zeledón, Hospital México, en La Uruca, Hospital Tony Facio, en Quepos y el Hospital de Ciudad Neily.⁶³

La OPS reportó el 2023 como el año que registró la mayor cantidad de casos de dengue en la Región con un total de 4 506 725 casos, considerado como la primera mayor epidemia, queda en segundo lugar el año 2019, que fue superado por más de 1.3 millones por el 2023.⁶³

En el siguiente gráfico se muestran los casos notificados de dengue en Las Américas, muestra el total de casos, los que fueron confirmados, los catalogados como dengue grave y las muertes a causa del virus.

Gráfico 5. Casos notificados de dengue por año en América

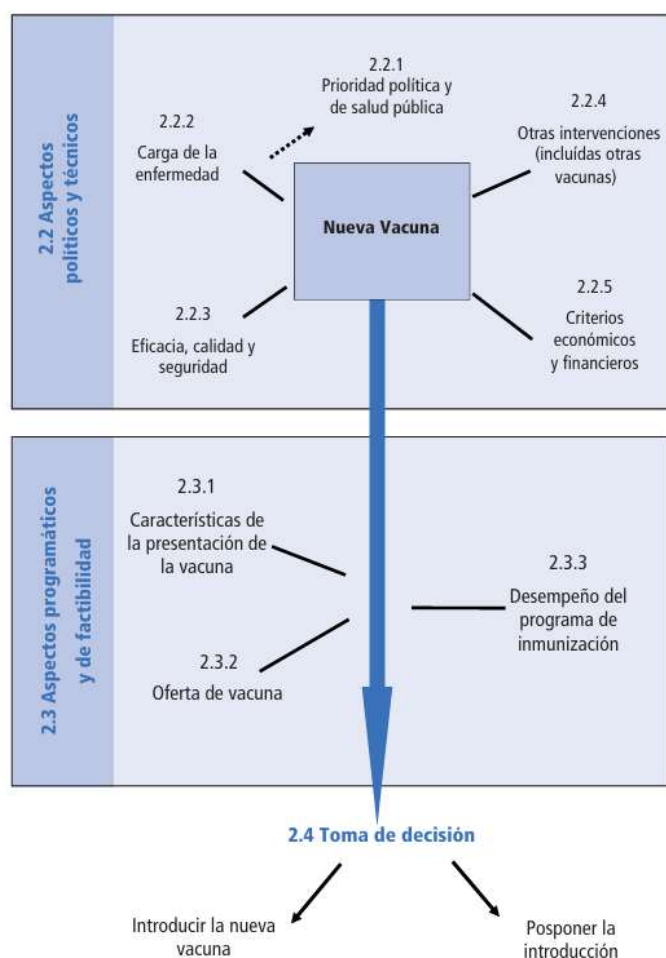


Fuente: Extraído de INCIENSA. Centro Nacional de Referencia de Virología.⁶³

4.3.1 Factores determinantes para implementar la vacuna

La OPS establece los siguientes criterios para decidir sobre la introducción de nuevas vacunas, en la siguiente imagen se observan los aspectos políticos y técnicos y los aspectos programáticos y de factibilidad para el estudio de una nueva vacuna y por último la toma de decisiones para su introducción, o bien el posponer dicho proceso.⁶⁴

Figura 14. Criterios para decidir sobre la introducción de nuevas vacunas



Fuente: Extraído de PAHO. Introducción e Implementación de Nuevas Vacunas.⁶⁴

Se debe reconocer y planear la manera en que deben ajustarse los sistemas de vigilancia epidemiológica en las etapas postcomercialización.

Se requiere un análisis crítico del sistema actual de vigilancia de dengue para realizar una mejor estimación de la incidencia porque reportar solamente casos confirmados subestima la incidencia real, en tanto que informar solamente casos probables sobreestima la incidencia, por lo que se requiere de un modelo de estimación que debe basarse en datos cuya calidad sea adecuada. Deberá considerarse la necesidad de ampliar los algoritmos de confirmación por laboratorio dentro de un buen sistema de vigilancia (atención primaria, notificación, confirmación, etc.) para poder diferenciar entre infecciones por DENV, Chikungunya y Zika, entre otros. Todo esto introduce costos y complejidades al programa de vacunación.⁶⁵

En el país, el Sistema Nominal de Vacunación, mejor conocido por sus siglas como SINOVAC es un instrumento de gran ayuda para el registro, monitoreo y para realmente llevar un seguimiento del programa nacional existente en el país de vacunación. Este notifica y constituye sistema de registro de las vacunas existentes tanto a nivel local, regional y nacional y es considerado de gran ayuda para los profesionales y de las personas en general porque brinda información de forma confiable, oportuna y veraz.⁶⁶

4.3.2. Cuadro de estudios de vacunas

A continuación, se presentará un cuadro descriptivo de estudios acerca de la vacuna Dengvaxia, TV003-TV005 y la TK-003, donde se describen, el nombre de la vacuna en estudio, los autores encargados de dicha investigación, el años en el que fue realizado, así como el país donde se llevó a cabo, el tipo de estudio que se realizó para llevarse a cabo, la población en la que fue realizada y el rango de edades, el tiempo que fue necesario para su desarrollo, el método o fin del estudio y por último la interpretación de los resultados de cada uno de estos.

Tabla 7. Cuadro comparativo de estudios realizados de las diferentes vacunas existentes

Vacuna y tipo	Autores y año	País	Estudio	Población	Duración	Método/Fin del estudio	Interpretación
CYD-TDV (Dengvaxia)	<i>Capeding et al.</i>	Indonesia, Malasia, Filipinas, Tailandia y Vietnam	Fase II	Niños de una escuela en Tailandia de 4 a 11 años	25 meses	Evaluación de los niveles de anticuerpos neutralizantes con criterios de valoración de inmunogenicidad estratificados por edad.	Eficacia de la vacuna: 56.5% por cada protocolo Intención del tratamiento: 54,8 % Niveles más altos de anticuerpos neutralizantes según edad: 2 a 5 a un 51 % de 67, 6 a 11a, 72% de 706; 12 a 14a 81% de 599, lo que traduce que los niños mayores tienen potencias de defensa mayor contra los antígenos virales de la vacuna
CYD-TDV (Dengvaxia)	<i>Sabchareon et al</i>	Tailandia	Fase II b	4002 niños	25 meses	Evaluación de la eficacia de la vacuna en niños confirmados serológicamente. Se analizó un subconjunto de reactogenicidad para determinar efectos adversos con la vacuna y un subconjunto de inmunogenicidad.	1.Eficacia de la vacuna: 30.2 % 2.Intención del tratamiento: 34.9/ 28 días después de la primera inyección: DENV1:146.1 DENV 2: 310 DENV3:405 DENV4: 155

							Títulos de anticuerpos 28d y 1 a después de la 3 vacuna: DENV1:76.5 DENV 2: 122,5 DENV3:94.8 DENV4: 153
CYD-TDV (Dengvaxia)	<i>Villar et al</i>	Colombia, Brasil, México, Puerto Rico y Honduras	Fase III Ensayo de control aleatorio	Niños entre 9 y 16 años	25 meses	Estudio de la eficacia de la vacuna tanto de dependencia del serotipo como dosis a dosis. Se realizó con 20869 niños y fueron estratificados según la edad. 95% de los niños recibieron 3 dosis.	Eficacia de la vacuna: 60,8 %. Eficacia de la vacuna después de la 1 dosis: 64.7 % La eficacia de la vacuna fue más baja con el serotipo 2. Eficacia en niños seropositivos 83.7 % y de 43,2 % en seronegativos
CYD-TDV (Dengvaxia)	<i>Arredondo García et al</i>	Asia y América Latina	Estudio retrospectivo, de cohorte	Niños entre 2 a 16 años	4 años	Estudio retrospectivo de 4 años para potencializar la relación entre ingresos hospitalarios por dengue confirmado y las hospitalizaciones graves en niños vacunados y no vacunados	Riesgo de ingresos hospitalarios por la vacuna: 0,511 Hospitalizaciones grave después de la primera dosis: 1
TV003/TV005	Danko, et al, 2018	Estados Unidos y Puerto Rico 2018-2019	Fase I	Adultos sanos de 18 a 50 años	1 año	Evaluar la efectividad de la vacuna en pacientes de 18 a 50 años.	Puntos positivos: Es segura y bien tolerada

							<p>Provocó respuestas IFN (interferones) y de células T anti DENV</p> <p>Puntos negativos:</p> <p>Presenta proteínas E y PrM únicamente</p> <p>Requiere grandes cantidades de antígeno vacunal</p> <p>Se requiere un esquema de inmunización de 3 dosis</p> <p>Diferencias en las tasas de seroconversión</p>
TAK-003 (QDenga)	Sirivich ayakul, et al. 2022	Brasil, Colombia, República Dominicana, Nicaragua y Panamá Y tres países de Asia Tailandia, Sri Lanka y Filipinas	Fase II	De 1.5 a 46 años	5 años	Evaluar la prevención de la enfermedad de dengue en personas a partir de los 4 años	<p>Los resultados de su eficacia aún no se han publicado.</p> <p>Ha demostrado que induce la seroconversión con anticuerpos neutralizantes contra los cuatro serotipos existentes.</p> <p>Ha demostrado que induce respuesta inmune celular.</p> <p>Ha demostrado que es segura</p>

							para niños y adultos independientemente del contacto del flavivirus. Cuenta con una eficacia del 80.2%
TAK-003	<i>Tricou et al</i>	República Dominicana, Panamá y Filipinas	Fase III Ensayo de control aleatorio	Niños entre 2 a 17 años	48 meses	Evaluar la efectividad de la vacuna en pacientes de 2 a 17 años.	Títulos aumentados en todos los grupos, vrs. placebo (por protocolo) Eventos adversos por vacuna tetravalente: ninguno (37 con TAK-003 y 13 en placebo)

Fuente: elaboración propia 2024

CAPÍTULO V –
CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

5.1 Conclusiones

En el presente capítulo se darán las conclusiones y las recomendaciones con base en los objetivos ya establecidos y gracias al estudio se puede concluir que el desarrollo de vacunas contra la infección del dengue significa que se requieren grandes esfuerzos y una serie de estudios para su implementación. Además de las medidas de control para el vector, las vacunas son efectivas para prevenir la enfermedad grave, hospitalizaciones y muertes.

El desarrollo de la vacuna CYD-TDV por la empresa Sanofi-Pasteur, demostró tener una eficacia variable, protege contra infecciones por DENV-3 y 4 mayormente, pero con una menor eficiencia para DENV-1 y no protege contra infecciones por DENV-2. Además, se observaron mejores resultados en pacientes seropositivos, es decir, aquellos que ya han sido infectados previamente por el virus del dengue, en estos casos la eficacia con el serotipo DENV-4 es de un 89.9 % y con DENV-2 es del 67.9 %, mientras que en pacientes seronegativos únicamente DENV-4 tiene un 51.2 % de eficacia. Dengvaxia, además, presenta una seguridad adecuada en los primeros 25 meses de seguimiento. Como efectos adversos existe la posibilidad de mayor frecuencia de hospitalización por dengue varios años después de la vacunación. Es inquietante la poca eficacia contra el DENV-2 porque este serotipo se relaciona con infecciones severas y dengue hemorrágico, pone en riesgo la salud y vida de los pacientes.

Se concluye que la vacuna CYD-TDV representa un esfuerzo epidemiológico y clínico, en la que inicialmente los resultados fueron prometedores porque induce inmunidad protectora contra el virus del dengue, sin embargo, se ha observado que su eficacia es variable y se ha asociado aumento de casos de hospitalizaciones en niños menores de nueve años no expuestos previamente al virus, lo que ha llevado a que su autorización y su uso se vea atrasado hasta que se logre tener más evidencia sobre su seguridad y eficacia, además que para contar con un programa de vacunación, en este caso es indispensable que se realicen pruebas serológicas para identificar cuáles pacientes presentan anticuerpos por el virus y así reconocer los seropositivos. Es importante tener en cuenta que los pacientes seronegativos no se encuentran protegidos y que incluso podrían tener riesgo de dengue grave, por lo que asegurar el riesgo mínimo es de suma importancia.

Los resultados tras dos años de seguimiento de TV003 demostraron una eficacia del 89 % en pacientes seropositivos y un 74 % en pacientes seronegativos. Según estudios su eficacia abarca los cuatro serotipos, pero es mayor para los serotipos DENV-1, con una eficacia del 97 % y para DENV-2 con un 84 %, en pacientes seropositivos. En pacientes seronegativos la eficacia es de un 86 % para el serotipo DENV-1 y 58 % para el serotipo DENV-2, de lo cual se puede concluir según la evidencia de los estudios que es relativamente alto para estos pacientes con estos serotipos mencionados.

Se concluye que TV003 es una vacuna atenuada que proporciona altos niveles de anticuerpos neutralizantes, lo que proporciona protección a largo plazo y una seroconversión a los cuatro serotipos existentes del dengue con solamente una dosis, además que estudios clínicos han demostrado ser efectiva en inducir una fuerte respuesta inmunitaria contra todos los serotipos. La vacuna no solamente tiene una buena respuesta inmunológica, sino también cuenta con un perfil de seguridad favorable.

La OMS recomienda la posibilidad de introducir TAK-003 en sus programas de inmunización en zonas geográficas con elevada transmisión de dengue. Se ha demostrado que esta vacuna es eficaz y segura, además que disminuye la tasa de hospitalizaciones por dengue, especialmente en niños de 6 a 16 años. El colocar dos dosis separadas por tres meses mostró disminución del riesgo de desarrollar dengue sintomático y dengue grave con criterios de hospitalización, aún tras casi cinco años de seguimiento.

La vacuna puede usarse en personas mayores de 60 años, sin embargo, existe falta de evidencia para desencadenantes clínicos en esta población, así como su eficacia y seguridad a largo plazo, por lo que se está a la espera de más estudios. En pacientes seropositivos se ofrece protección para los cuatro serotipos y en pacientes seronegativos ofrece protección frente a los serotipos DENV-1 y DENV-2.

La vacuna Q-denga se obtiene de variantes del virus, de manera modificada para expresar las proteínas de la superficie de los cuatro serotipos existentes. En Brasil se ha implementado la vacuna desde Julio 2023, la cual puede ser administrada independientemente de la exposición previa del virus, lo cual genera un impacto positivo tanto en la población como en el Sistema de Salud.

Cuenta con grandes casos de contagios y hospitalizaciones, alcanzó 3 millones de casos en este 2024, incluso con serotipos que no habían circulado desde hace muchos años. El Ministerio de Salud de Brasil advierte tener previstos más de 4.2 millones de casos para lo que resta del año. La vacuna redujo un 80 % el riesgo de desarrollar el virus del dengue y hasta un 75 % en la población que nunca había estado expuesta al virus.

Se concluye que la vacunación contra el virus del dengue en Brasil es un avance importante para la Salud Pública de este país porque se redujo potencialmente la incidencia de la enfermedad y sus efectos negativos, lamentablemente su aceptación representa un desafío, esto dado a que aún existe desinformación y falta de confianza, por lo que las estrategias de comunicación basadas en evidencia pueden aumentar la confianza en la vacunación y promover su uso en otros países.

Existen actualmente cinco tipos de vacunas contra el virus del dengue, vacunas de virus atenuados, vacunas combinadas de subunidades, de virus inactivados, con vectores virales de ADN, sin embargo, las vacunas CYD-TDV, TAK003 y TV003/005 son las únicas que se encuentran más avanzadas.

Las diferentes vacunas implementadas en el mercado varían en varios aspectos importantes por tomar en cuenta, desde su eficacia según el serotipo circulante, sus dosis y sus precios. Es importante tomar en cuenta que la exposición previa es de suma importancia porque generalmente se ha demostrado una mayor eficacia en pacientes seropositivos. El objetivo final de las vacunas contra dengue es lograr inmunogenicidad contra todos los serotipos del DENV y que esta introducción sea de bajo costo siendo de buena calidad.

En Costa Rica la incidencia del dengue en la semana epidemiológica 7, desde el 12 al 18 de febrero del año 2023 reportó un aumento de casos en un 42 % en comparación con el año 2022, con un total de 581 casos, con la circulación de los serotipos 1, 2 y 4. Para la semana epidemiológica 27 se contabilizaron 3627 casos totales y la región Huetar Caribe fue la que tuvo un mayor número de casos con un total de 1433. Para la semana 49 se reportaron 28420 casos, donde la región Central Norte fue la de mayor número de casos, sin reportes por muertes debido al virus del Dengue. Según el Ministerio de Salud que la mayoría de los casos por dengue en Costa Rica en el año 2023 se dieron en el mes de noviembre.

En el año 2024 el primer boletín epidemiológico del Ministerio de Salud de Costa Rica, publicado el 12 de enero, reporta, para la semana 50, un total de 29912 casos y la región Central Norte con el mayor número de casos, un total de 6719. Entre las semanas epidemiológicas 1 y 33 del presente año, Costa Rica contabiliza 19.011 casos de dengue, la región Central Norte con el mayor número de casos, en total 4233. CNRV-INCIENSA reportó que se realizaron 853 muestras positivas por PCR, de las cuales 429 fueron positivas para el serotipo 3 y 182 para el serotipo 4.

Se puede concluir que en Costa Rica existe un incremento continuo en la incidencia del dengue, en el año 2023 el número de casos aumentó significativamente en comparación con el año anterior, lo que se continúa viendo en el año 2024, la región Central Norte ha sido la más afectada en ambos años, con el mayor número de casos reportados, lo que traduce que esta región tiene una transmisión más intensa o bien cuenta con condiciones que facilitan su propagación, a pesar de las medidas que ya se toman en el país para la prevención del dengue y el control del mosquito a nivel nacional.

Se concluye que los serotipos 1, 2, 3 y 4 del dengue están circulando en el país, lo que complica la situación y pone en riesgo a la población, tanto a los que nunca han sido expuestos al virus, como aquellos que ya han tenido el virus del dengue, debido a que la circulación de múltiples serotipos aumenta el riesgo de dengue grave, así como se complica el control de la enfermedad.

Dentro de los factores y pasos determinantes a nivel nacional para la implementación de la vacuna contra el dengue se deben considerar varios puntos importantes, primeramente, cumplir con una serie de pasos para asegurar que la vacuna sea segura, eficaz y accesible para la población, especialmente la población más vulnerable.

Para poder introducir una nueva vacuna al programa de inmunización de un país existen distintos factores por tomar en cuenta, se deben considerar los costos directos e indirectos de la misma, recursos humanos e infraestructura porque debido al aumento de casos anuales en el país, la vacunación contra el dengue debe considerarse de manera integral para controlar el virus.

Es de vital importancia que la vacuna sea eficaz para prevenir el dengue, la misma debe estar disponible en las áreas donde se presentan la mayoría de los contagios, como lo es la región Central Norte, Central Sur y Brunca. Educar a la población es un factor determinante, para poder lograr una alta tasa de cobertura, así como la aceptación social.

Se concluye que para la introducción de la vacuna del dengue en Costa Rica se necesita de apoyo político y participación de distintas figuras y equipos multidisciplinarios para lograr abordar de manera integral el problema del dengue y la implementación de la vacuna en el país, evaluando el costo/beneficio que esta puede generar al introducirla en el país y que su costo no influya en su disponibilidad y acceso para la población vulnerable y con mayor riesgo a adquirir y presentar dengue grave y que su vida se vea en riesgo por el virus.

En Costa Rica actualmente existe una preocupación por disminuir la cantidad de casos de dengue, por lo que, con base en los diferentes estudios de la vacuna contra el virus del Dengue, la implementación de la vacuna contra el dengue en el esquema de vacunación costarricense es de vital importancia para lograrlo. Costa Rica es considerada por la OMS una zona endémica y debido a su clima cálido y húmedo es propicio para la proliferación del mosquito *Aedes aegypti* y la transmisión del virus.

Se concluye que dado a que los casos de dengue se dan de manera creciente año con año y que un individuo puede adquirir la enfermedad varias veces, esto relacionado con aumento de mortalidad, se considera de manera urgente una vacuna segura y efectiva contra el dengue en Costa Rica, para prevenir enfermedades graves, hospitalizaciones y muertes. La vacuna CYD-TDV ha sido autorizada en más de 20 países de América Latina, así como el Sudeste Asiático desde su autorización en el 2015 por lo que es considerada una buena opción para la colocación en la población costarricense.

La vacuna CYD-TDV fue retirada del mercado de Costa Rica debido a preocupaciones sobre su seguridad, particularmente el riesgo incrementado de dengue severo en personas que no habían tenido una infección previa, se suspendió su uso para evaluar otras alternativas, esto sumado a que su costo era elevado.

En algunas farmacias del país, únicamente a nivel privado, se podía adquirir y está la necesidad de realizar pruebas serológicas antes de su colocación, porque la OMS y otras autoridades de salud recomiendan su administración en individuos con infecciones previas confirmadas, a pesar de esto la vacuna mostró una reducción del 80 % de casos de dengue según un estudio realizado en niños de 6-16 años.

Se concluye que por la seguridad y los beneficios de Dengvaxia, los cuales han sido evaluados en 31 estudios clínicos realizados principalmente en áreas endémicas con más de 41000 participantes entre 9 meses y 60 años, en Costa Rica la implementación de la vacuna CYD-TDV reducía la incidencia del dengue en niños que han sido previamente infectados por el virus, pero no se recomienda para aquellos sin historial previo de infección debido al riesgo de enfermedad grave, su seguridad en niños menores de 6 años aún no se conoce completamente, tampoco se recomienda su uso en pacientes que viven en áreas no endémicas debido a falta de datos de seguridad, inmunogenicidad o eficacia.

Diferentes vacunas que actualmente existen, aún se encuentran en desarrollo y en fases de estudio, por lo que para el país la falta de información acerca de la eficacia y seguridad de estas en medio de los estudios correspondientes puede significar un retraso en la consideración de implementar alguna de estas en el esquema de vacunación de Costa Rica. La TV003, aún se encuentra en ensayos de fase 2 y aun así ha demostrado una buena respuesta a los diferentes serotipos existentes y además solamente se han observado efectos secundarios leves y normales que se observan también cuando se colocan otras vacunas, algo por considerar es que se habla de un esquema que incluye múltiples dosis para lograr tener una eficacia gracias a esta vacuna, que esto puede influir en el tema de evaluación de costos para incluirla en el esquema de vacunación de la CCSS.

La vacuna TAK-003 se encuentra en ensayos de fase 3 y al igual que la TV003 muestra eficacia para los cuatro serotipos, aunque varía según cada uno y además la disminución de casos graves, pero al igual que Dengvaxia, esta vacuna está indicada en pacientes seropositivos.

Se concluye que el desarrollo de las vacunas contra el Dengue ha sido muy positivo y que a pesar de que algunas vacunas aún se encuentran en fases de estudio, se evidencia una eficacia y seguridad que van por buen camino, por lo que los estudios actuales y futuros pueden llegar a beneficiar tanto mundialmente, como en países endémicos, como lo es Costa Rica y que pueda realmente implementarse en el esquema de vacunación costarricense.

5.2 Recomendaciones

Finalizadas las conclusiones del presente trabajo, se realizan las siguientes recomendaciones por tomar en cuenta.

- Si se desea implementar la vacuna CYD-TDV al país la Caja Costarricense de Seguro Social deberá tener en cuenta realizar pruebas serológicas para así poder determinar el estado serológico del paciente antes de que esta sea administrada y así evitar que las personas seronegativas se les coloque la vacuna y sufran de dengue grave si tuviese un contagio posterior a la aplicación.
- Se recomienda que la colocación de la vacuna CYD-TDV sea para personas entre 9 y 45 años y para aquellos que viven en áreas endémicas de dengue, ya que es la población más susceptible para contraer el virus.
- Se le debe informar a las personas sobre los riesgos leves asociados a la colocación de la vacuna CYD-TDV, como lo son dolor de cabeza, enrojecimiento y dolor en el lugar de la inyección.
- El tamizaje de casos para la detección de anticuerpos IgM es fundamental para identificar pacientes, sin embargo, se recomienda no retrasar el abordaje del paciente por la espera de resultados serológicos, se debe iniciar tratamiento lo más antes posible.
- El personal médico debe ser capacitado continuamente sobre la presentación clínica del dengue y así mejorar la captación de casos de manera oportuna, informando a los pacientes del tratamiento adecuado, así como un monitoreo constante de su estado de salud.

- Se recomienda, la realización de campañas de comunicación para educar a la población sobre la vacunación contra el virus del dengue, informando sobre su seguridad y sus posibles efectos secundarios, para que la población costarricense esté informada de manera correcta sobre las vacunas que pueden llegar a implementarse al país y que no sea un tema que genere controversia por la duda que suele generar en las personas las vacunas.
- Mantener a la población informada sobre los síntomas del dengue, como la fiebre alta, dolor retro ocular, mialgias y artralgias y sus signos de alarma, para realizar consulta médica de manera oportuna.
- Se recomienda educación a la población sobre medidas ambientales para la eliminación del vector, como: eliminar agua estancada, revisar y limpiar desagües, aplicar repelente, utilizar medidas de protección física como camisas manga larga, instalación de barreras como mallas en ventanas y puertas y el uso de ventiladores, para reducir la incidencia de contagios que existe a nivel nacional.
- La Comisión Nacional de Vacunación y Epidemiología es el ente encargado de revisar y aprobar el uso de vacunas nuevas en Costa Rica, la cual debe evaluar la información científica disponible sobre la misma.
- Después de dada la introducción de la vacuna se debe realizar un seguimiento constante, permitiendo así conocer los efectos y la seguridad de las vacunas, este proceso puede durar varios años, pero es de suma importancia para poder evaluar su impacto en la Salud Pública de nuestro país.

CAPÍTULO VI –
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

6.1 Referencias Bibliográficas

1. Gutiérrez LA. Costa Rica - Casos de dengue [Internet]. Pan American Health Organization / World Health Organization. 2015 [citado el 26 de julio de 2024]. Disponible en: <https://www3.paho.org/data/index.php/es/temas/indicadores-dengue/dengue-subnacional/537-cri-dengue-casos-es.html>
2. Dengue y dengue grave [Internet]. WHO. 2024 [citado el 26 de julio de 2024]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/dengue-and-severe-dengue>
3. La semana epidemiológica A. Informe de la situación epidemiológica del dengue en las Américas [Internet]. Paho.org. [citado el 26 de julio de 2024]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/file/138626/download?token=ta5BudAP>
4. Histórica E, Actual y desafíos S. El dengue en Costa Rica: [Internet]. Binasss.sa.cr. [citado el 26 de julio de 2024]. Disponible en: <https://www.binasss.sa.cr/opac-ms/media/digitales/El%20dengue%20en%20Costa%20Rica.%20Evoluci%C3%B3n%20hist%C3%B3rica,%20situaci%C3%B3n%20actual%20y%20desaf%C3%ADos.pdf>
5. Dengue [Internet]. Paho.org. [citado el 26 de julio de 2024]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/temas/dengue>
6. EL DENGUE [Internet]. Binasss.sa.cr. [citado el 26 de julio de 2024]. Disponible en: <https://www.binasss.sa.cr/poblacion/dengue.htm>
7. Protocolo para la Atención y Manejo de los Pacientes con Dengue y Dengue Grave en la Caja Costarricense de Seguro Social [Internet]. Cendeiss.sa.cr.

[citado el 26 de julio de 2024]. Disponible en:
https://www.cendeisss.sa.cr/wp/wp-content/uploads/2023/03/PAC.GM_.DDSS_.SAVE_.ARSDT_.AAIP_.150422.-PROTOCOLO-DE-DENGUE.pdf

8. Comisión Institucional para Control del Aedes aegypti [Internet]. Web UCR. [citado el 26 de julio de 2024]. Disponible en: <https://www.ucr.ac.cr/mosquito-aedes.html>
9. Vacuna de dengue – Acta Pediátrica de México [Internet]. Org.mx. [citado el 26 de julio de 2024]. Disponible en: <https://actapediatrica.org.mx/article/vacuna-de-dengue/>
10. Paredes Vargas CF. Eficacia de las vacunas contra el dengue en América Latina: revisión sistemática y metaanálisis [Internet]. Edu.pe. 2023 [citado el 26 de julio de 2024]. Disponible en: https://repositorio.upao.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12759/15751/REP_CARLOS.PAREDES_EFICACIA.DE.LAS%20VACUNAS.pdf?sequence=1&isAllowed=y
11. Torres-Flores JM, Reyes-Sandoval A, Salazar MI. Dengue vaccines: An update. *BioDrugs* [Internet]. 2022 [citado el 26 de julio de 2024];36(3):325–36. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s40259-022-00531-z>
12. Junior JBS, Massad E, Lobao-Neto A, Kastner R, Oliver L, Gallagher E. Epidemiology and costs of dengue in Brazil: a systematic literature review. *Int J Infect Dis* [Internet]. 2022;122:521–8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2022.06.050>
13. Dengue [Internet]. Ministério da Saúde. [citado el 26 de julio de 2024]. Disponible en: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/d/dengue>

14. Deng S-Q, Yang X, Wei Y, Chen J-T, Wang X-J, Peng H-J. A review on dengue vaccine development. *Vaccines (Basel)* [Internet]. 2020 [citado el 26 de julio de 2024];8(1):63. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2076-393X/8/1/63>
15. Mauricio Hernández-Ávila M, Santos-Preciado JI. Análisis de la evidencia sobre eficacia y seguridad de la vacuna de dengue CVD-TDV y su potencial registro e implementación en el Programa de Vacunación Universal de México [Internet]. *Org.mx*. 2016 [citado el 26 de julio de 2024]. Disponible en: <https://www.scielo.org.mx/pdf/spm/v58n1/v58n1a14.pdf>
16. Chacón Umaña VV. Estudio de viabilidad basado en la eficacia y seguridad de la vacuna contra el dengue CVD-TDY, para su implementación en el esquema básico de vacunación de Costa Rica en niños mayores de 9 años. [Aranjuez, San José, Costa Rica]: Universidad Internacional de las Américas; 2018.
17. Namirimu T, Kim S. Dengue fever: epidemiology, clinical manifestations, diagnosis, and therapeutic strategies. *Ann Clin Microbiol* [Internet]. 2024;27(2):131–41. Disponible en: <https://www.acm.or.kr/wp-content/uploads/2024/06/ACM-2702-07.pdf>
18. Paz-Bailey G, Adams LE, Deen J, Anderson KB, Katzelnick LC. Dengue. *Lancet* [Internet]. 2024;403(10427):667–82. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(23\)02576-x](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(23)02576-x)
19. Baldi Mata G, Hernández Redondo S, Gómez López R. Actualización de la fiebre del Dengue. *Revista medica sinergia* [Internet]. 2020 [citado el 26 de julio de 2024];5. Disponible en: <https://revistamedicasinergia.com/index.php/rms/article/view/341/685>
20. Martinez de Cuellar C. Dengue, una historia inacaba. *Pediatr (Asunción)* [Internet]. 2021;48(2):92–4. Disponible en: <http://scielo.iics.una.py/pdf/ped/v48n2/1683-9803-ped-48-02-92.pdf>

21. Harapan H, Michie A, Tedjo Sasmono R, Imrie A. Dengue: A Minireview [Internet]. Researchgate.net. 2020 [citado el 26 de julio de 2024]. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/343567731_Dengue_A_Minireview
22. Update on dengue diagnosis: techniques evolution. Actualización en diagnóstico del dengue: evolución de las técnicas y su aplicación real en la clínica [Internet]. Medigraphic.com. 2012 [citado el 26 de julio de 2024]. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/medlab/myl-2012/myl129-10b.pdf>
23. Aegypti A, Albopictus A. Ciclo de vida del mosquito [Internet]. Cdc.gov. [citado el 26 de julio de 2024]. Disponible en: https://www.cdc.gov/mosquitoes/pdfs/aedeslifecycle_esp-p.pdf
24. Prompetchara E, Ketloy C, Thomas SJ, Ruxrungtham K. Dengue vaccine: Global development update [Internet]. Apjai-journal.org. [citado el 26 de julio de 2024]. Disponible en: <http://apjai-journal.org/wp-content/uploads/2020/09/5.pdf>
25. Rodríguez-Gómez JH, editor. Dengue con signos de alarma: características clínicas [Internet]. Vol. 1. Revista Salud Amazónica y Bienestar; 2022 [citado el 26 de julio de 2024]. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/362186850_Dengue_con_signos_de_alarma_caracteristicas_clinicas/link/637eba102f4bca7fd087b129/download?_tp=eyJjb250ZXh0Ijp7ImZpcnN0UGFnZSI6InB1YmxpY2F0aW9uIiwicGFnZSI6InB1YmxpY2F0aW9uIn19
26. Reyes-Cadena A. Vacuna de dengue [Internet]. Medigraphic.com. [citado el 27 de julio de 2024]. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/actpedmex/apm-2020/apm202f.pdf>

27. Dehesa López E, Gutiérrez Alatorre A, editores. Dengue: actualidades y características epidemiológicas en México [Internet]. Vol. 9. REVMEDUAS. Universidad Autonoma de Sinaloa; 2019. Disponible en:
<https://www.medigraphic.com/pdfs/sinaloa/uas-2019/uas193f.pdf>
28. Ávila-Agüero ML, Camacho-Badilla K, Del Castillo JB, Cerezo L, Dueñas L, Luque M, et al. Epidemiología del dengue en Centroamérica y República Dominicana. Rev Chilena Infectol [Internet]. 2020 [citado el 27 de julio de 2024];36(6). Disponible en:
<https://www.revinf.cl/index.php/revinf/article/view/496/297>
29. Control del vector Aedes aegypti y medidas preventivas en el contexto del Zika [Internet]. Unicef.org. 2016 [citado el 27 de julio de 2024]. Disponible en:
<https://www.unicef.org/lac/media/1381/file/PD%20Publicaci%C3%B3n%20Control%20del%20vector%20Aedes%20aegypti%20y%20medidas%20preventivas.pdf>
30. ¿Qué debes saber sobre el dengue en Perú? [Internet]. Unicef.org. [citado el 27 de julio de 2024]. Disponible en: <https://www.unicef.org/peru/emergencias/dengue-peru-transmission-sintomas-recomendaciones>
31. Zuniga ©. Unicef/alfredo. El aumento de los casos de dengue es “una grave amenaza”, alerta la OMS [Internet]. Noticias ONU. 2023 [citado el 27 de julio de 2024]. Disponible en: <https://news.un.org/es/story/2023/12/1526702>
32. Clasificación modificada de la gravedad del dengue y definiciones clínicas [Internet]. Paho.org. [citado el 27 de julio de 2024]. Disponible en:
<https://www.paho.org/es/documentos/clasificacion-modificada-gravedad-dengue-definiciones-clinicas>
33. Frantchez V, Fornelli R, Sartori GP, Arteta Z, Cabrera S, Sosa L, et al. Dengue en adultos: diagnóstico, tratamiento y abordaje de situaciones especiales. Rev Med Urug (Montev) [Internet]. 2016 [citado el 27 de julio de 2024];32(1):43–51.

Disponible en:

http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-03902016000100006

34. Atkinson B, Hearn P, Afrough B, Lumley S, Carter D, Aarons EJ, et al. Detection of Zika virus in semen. *Emerg Infect Dis* [Internet]. 2016;22(5):940–940.

Disponible en:

https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/Docs/Zika/ETV3_Guia_manejo_Atencion Primaria_Marzo2016.pdf

35. Sep 13. Definiciones de caso, clasificación clínica y fases de la enfermedad Dengue, Chikunguña y Zika [Internet]. Paho.org. [citado el 27 de julio de 2024].

Disponible en: <https://www.paho.org/es/documentos/definiciones-caso-clasificacion-clinica-fases-enfermedad-dengue-chikunguna-zika>

36. Rosario D, Álvarez M, Díaz J, Contreras R, Rodríguez R, Vázquez S, et al. Reacción en cadena de la polimerasa para la detección rápida y determinación del serotipo de virus del dengue en muestras clínicas [Internet]. Scielosp.org. [citado el 27 de julio de 2024]. Disponible en:

<https://www.scielosp.org/pdf/rpsp/1998.v4n1/1-5>

37. Aguirre G, Aurora CJA. Protocolo de tratamiento etiológico del dengue [Internet]. Researchgate.net. 2023 [citado el 27 de julio de 2024]. Disponible en:

https://www.researchgate.net/publication/371173532_PROPUESTA_DE_PROTOCOLO_DE_TRATAMIENTO_ETIOLOGICO_DEL_DENGUE

38. Coba Villán NA. “CARACTERÍSTICAS CLÍNICO, EPIDEMIOLÓGICAS DE DENGUE CON SIGNOS DE ALARMA EN PACIENTES ATENDIDOS EN EL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA DEL HOSPITAL GENERAL DE JAÉN, 2023 [Internet]. Edu.pe. 2024 [citado el 27 de julio de 2024]. Disponible en:

https://repositorio.unc.edu.pe/bitstream/handle/20.500.14074/6469/T016_74949795_T.pdf?sequence=7&isAllowed=y

39. Casapía Morales M. Manifestaciones clínicas y tratamiento clínico del dengue [Internet]. Researchgate.net. 2023 [citado el 27 de julio de 2024]. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/372349315_Manifestaciones_clinicas_y_Tratamiento_clinico_del_dengue
40. CDCespanol. Manejo del dengue en bebés [Internet]. Dengue. 2024 [citado el 27 de julio de 2024]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/dengue/es/treatment/tratamiento-del-dengue-en-bebes.html>
41. Revista Chilena de Infectología [Internet]. Revinf.cl. [citado el 27 de julio de 2024]. Disponible en: <https://www.revinf.cl/index.php/revinf>
42. Martínez J, Uanl C. DENGUE, UNA ENFERMEDAD CON VACUNAS EN INVESTIGACIÓN [Internet]. Uanl.mx. [citado el 27 de julio de 2024]. Disponible en: <https://cienciauanl.uanl.mx/?p=10583>
43. Vista de Eficacia y seguridad de la vacuna contra el dengue [Internet]. Evidencia.org. [citado el 27 de julio de 2024]. Disponible en: <https://evidencia.org/index.php/Evidencia/article/view/6896/4505>
44. Pinheiro-Michelsen JR, Souza R da SO, Santana IVR, da Silva P de S, Mendez EC, Luiz WB, et al. Anti-dengue vaccines: From development to clinical trials. Front Immunol [Internet]. 2020;11. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2020.01252>
45. Wilder-Smith A. Dengue vaccine development: status and future. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz [Internet]. 2020 [citado el 27 de julio de 2024];63(1):40–4. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31784763/>
46. Vacunas e inmunización: dengue [Internet]. Who.int. [citado el 27 de julio de 2024]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/questions-and-answers/item/dengue-vaccines>

47. Dengvaxia (dengue tetravalent live vaccine; CYD-TDV): Drug Information. Up to date [Internet]. 2024; Disponible en: www.uptodate.com
48. Takeda's QDENGAR[®] ▼ (Dengue Tetravalent Vaccine [Live, Attenuated]) Approved for Use in European union [Internet]. Takeda.com. [citado el 27 de julio de 2024]. Disponible en:
<https://www.takeda.com/newsroom/newsreleases/2022/takedas-qdenga-dengue-tetravalent-vaccine-live-attenuated-approved-for-use-in-european-union/>
49. Lopes Cardoso R, s Damasceno Corioletti N, Faria Costa L. DENGUE NO BRASIL: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA [Internet]. Com.br. 2024 [citado el 27 de julio de 2024]. Disponible en:
<https://ojs.focopublicacoes.com.br/foco/article/download/4640/3306>
50. Aprobaron una vacuna contra el dengue: cómo funciona Qdenga [Internet]. National Geographic. 2023 [citado el 27 de julio de 2024]. Disponible en:
<https://www.nationalgeographicla.com/ciencia/2023/06/aprobaron-una-vacuna-contra-el-dengue-como-funciona-qdenga>
51. View of Vacinas contra a Dengue no contexto brasileiro [Internet]. Com.br. [citado el 27 de julio de 2024]. Disponible en:
<https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/70362/49573>
52. Llegan a Brasil primeras dosis de vacuna japonesa contra el dengue [Internet]. Agência Brasil. 2024 [citado el 27 de julio de 2024]. Disponible en:
<https://agenciabrasil.ebc.com.br/es/saude/noticia/2024-01/llegan-brasil-primeras-dosis-de-vacuna-japonesa-contra-el-dengue>
53. Brasil iniciará una campaña de vacunación por un aumento del dengue [Internet]. France 24; 2024 [citado el 27 de julio de 2024]. Disponible en:
<https://www.france24.com/es/minuto-a-minuto/20240122-brasil->

iniciar% C3% A1-campa% C3% B1a-de-vacunaci% C3% B3n-por-aumento-del-dengue

54. Hemorrágico G, La semana ECC un P-S 37 H, De incidencia de se N un T de B de SP del CAQ no A-2. 113 C y. se RUT, de las Américas. Este escenario cambió repen- C-Z la R, De la epidemia cubana de SP 100 000 HTCR, De la primera epidemia de ESR, et al. El Dengue en Centroamérica: Las epidemias de 2000 [Internet]. Paho.org. [citado el 27 de julio de 2024]. Disponible en: <https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/46364/50988.pdf?sequence=1&isAllowed=y#:~:text=En%202000%2C%20se%20notific%C3%B3%20un,la%20semana%2038%20con%202.882>.
55. Gutiérrez Albenda DA. SITUACIÓN ACTUAL DEL DENGUE COMO ENFERMEDAD REEMERGENTE EN COSTA RICA [Internet]. Scielo.sa.cr. 2018 [citado el 27 de julio de 2024]. Disponible en: <https://www.scielo.sa.cr/pdf/rcsp/v27n1/1409-1429-rcsp-27-01-35.pdf>
56. País registra un total de 2679 casos de dengue [Internet]. Ministerio de Salud Costa Rica. 2024 [citado el 27 de julio de 2024]. Disponible en: <https://www.ministeriodesalud.go.cr/index.php/prensa/61-noticias-2024/1796-pais-registra-un-total-de-2679-casos-de-dengue>
57. Salud intensifica esfuerzos e invita a la población a combatir incremento de dengue en el país [Internet]. Ministerio de Salud Costa Rica. 2024 [citado el 27 de julio de 2024]. Disponible en: <https://www.ministeriodesalud.go.cr/index.php/prensa/61-noticias-2024/1909-salud-intensifica-esfuerzos-e-invita-a-la-poblacion-a-combatir-incremento-de-dengue-en-el-pais>
58. Boletín Epidemiológico N° de 202 [Internet]. Ministeriodesalud.go.cr. 2024 [citado el 27 de julio de 2024]. Disponible en: <https://www.ministeriodesalud.go.cr/index.php/biblioteca-de-archivos->

left/documentos-ministerio-de-salud/material-informativo/material-publicado/boletines/boletines-vigilancia-vs-enfermedades-de-transmision-vectorial/boletines-epidemiologicos-2024/7595-boletin-epidemiologico-n-26-2/file

59. Julio CR. Guía para la Organización de la Atención y Manejo d Dengue y Dengue Grave [Internet]. Binasss.sa.cr. [citado el 27 de julio de 2024]. Disponible en: <https://www.binasss.sa.cr/protocolos/dengue.pdf>
60. Comisión de la Sociedad Argentina de Virología. Breve actualización sobre Dengue 2023 [Internet]. Org.ar. 2023 [citado el 27 de julio de 2024]. Disponible en: https://panel.aam.org.ar/img_up/03052023.1.pdf
61. Informe de vigilancia de Arbovirus basada en laboratorio 2023 [Internet]. Inciensa.sa.cr. 2023 [citado el 27 de julio de 2024]. Disponible en: https://www.inciensa.sa.cr/vigilancia_epidemiologica/informes_vigilancia/2023/cnr_virologia/Informe_Arbovirus_Semestral_2023_JSS_MGE.pdf
62. Dirección de Vigilancia de la Salud [Internet]. Ministeriodesalud.go.cr. 2013 [citado el 27 de julio de 2024]. Disponible en: <https://www.ministeriodesalud.go.cr/index.php/biblioteca-de-archivos-left/documentos-ministerio-de-salud/vigilancia-de-la-salud/normas-protocolos-guias-y-lineamientos/1818-lineamientos-control-de-dengue-2013/file>
63. Centro Nacional de Referencia de Virología [Internet]. Inciensa.sa.cr. 24012024 [citado el 27 de julio de 2024]. Disponible en: https://www.inciensa.sa.cr/inciensa/centros_referencia/virologia.aspx
64. INTRODUCCIÓN E IMPLEMENTACIÓN DE NUEVAS VACUNAS Guía práctica [Internet]. Paho.org. 2009 [citado el 27 de julio de 2024]. Disponible en: https://www3.paho.org/spanish/ad/fch/im/GuiaPractica_NuevasVacunas.pdf

65. Hernández-Ávila M, Lazcano-Ponce E, Hernández-Ávila JE, Alpuche-Aranda CM, Rodríguez-López MH, García-García L, et al. Análisis de la evidencia sobre eficacia y seguridad de la vacuna de dengue CYD-TDV y su potencial registro e implementación en el Programa de Vacunación Universal de México. *Salud Pública Mex* [Internet]. 2016 [citado el 27 de julio de 2024];58(1):71–83. Disponible en: https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-36342016000100014
66. Norma Nacional de Vacunación [Internet]. Ccss.sa.cr. 2013 [citado el 27 de julio de 2024]. Disponible en: <https://www.ccss.sa.cr/web/vacunas/assets/docs/norma-2013.pdf>

CAPÍTULO VII- ANEXOS

7.1 Tabla de Sackett

Autor/ Abrev./Revista /año.	Ref	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y conclusiones
Torres-Flores JM, Reyes-Sandoval A, Salazar MI. 2022	11	Dengue vaccines: An update	Descriptivo	5	N/A	Revisión bibliográfica	Es de suma importancia tomar medidas de control y desarrollar una vacuna que sea efectiva para toda la población, y de esta manera contrarrestar el virus del dengue
Junior JBS, Massad E, Lobao-Neto A, Kastner R, Oliver L, Gallagher E. 2022	12	Epidemiology and costs of dengue in Brazil: a systematic literature review	Descriptivo	2	N/A	Revisión sistemática	La carga económica y social causada por la incidencia del virus del dengue en Brasil es cada vez mayor, por lo que implementar la vacunación y controlar el vector son intervenciones necesarias en la Salud Pública.
Deng S-Q, Yang X, Wei Y, Chen J-T, Wang X-J, Peng H-J. s (Basel) [Internet]. 2020	14	A review on dengue vaccine development	Descriptiva	5	N/A	Revisión bibliográfica	Estrategias como la combinación de diferentes vacunas y nuevos conceptos, como las vacunas basadas en NS1 del DENV y en mosquitos, están

							demonstrando ser viables. Además, comprender el mecanismo inmune de los componentes virales puede ayudar a superar desafíos en el desarrollo de vacunas.
Paz-Bailey G, Adams LE, Deen J, Anderson KB, Katzelnick LC. 2024	18	Dengue	Descriptivo y analítico	5	N/A	Revisión bibliográfica	El dengue es una preocupación significativa para la Salud Pública a nivel mundial. Aunque se han hecho progresos en entender mejor la enfermedad y en crear nuevas estrategias de prevención, es esencial seguir trabajando para superar los problemas actuales y fortalecer la respuesta internacional contra el dengue.
Baldi Mata G, Hernández Redondo S, Gómez López R. . 2020	19	Actualización de la fiebre del Dengue	Descriptivo	5	N/A	Revisión bibliográfica	La fiebre del dengue afecta gravemente a nivel global, especialmente en regiones tropicales y subtropicales, con los niños menores de 5 años siendo los más vulnerables. Para combatir la enfermedad, se están llevando a cabo campañas

							globales de prevención para frenar su propagación y transmisión.	
Harapan H, Michie A, Tedjo Sasmono R, Imrie Researchgate.n et. 2020	21	Dengue: Minireview	A	Descriptiva	5	N/A	Revisión bibliográfica	Para mejorar la predicción de brotes y el diseño de vacunas, es necesario obtener datos epidemiológicos o moleculares más detallados, especialmente en regiones con información limitada sobre los virus del dengue. Los estudios moleculares, como la secuenciación del genoma completo, son esenciales para comprender mejor la transmisión y epidemiología del DENV.
Update on dengue diagnosis: techniques evolution. 2012	22	Actualización en diagnóstico del dengue: evolución de las técnicas y su aplicación real en la clínica		Descriptiva	5	N/A	Revisión bibliográfica	Es esencial disponer de métodos de detección del virus dengue que sean cada vez más precisos y específicos. Investigaciones recientes indican que el uso combinado de pruebas que identifiquen antígenos virales y anticuerpos específicos tipo IgM puede ser útil para realizar

							diagnósticos rápidos.
Prompetchara E, Ketloy C, Thomas SJ, Ruxrungham K.	24	Dengue vaccine: Global development update	Descriptivo	5	N/A	Revisión bibliográfica	Las principales dificultades en el desarrollo de vacunas son la ausencia de modelos animales adecuados y las diferencias en el estado inmunológico entre individuos en áreas endémicas. También es necesario aclarar el nivel necesario de inmunidad para garantizar una protección efectiva
Rodríguez-Gómez JH, editor. Dengue con signos de alarma: características clínicas.2022	25	Dengue con signos de alarma: características clínicas	Observacional	2	N/A	Estudio de cohorte	Los médicos deben reconocer los signos de alarma del dengue en pacientes febriles y de esta manera gestionar de manera adecuada la enfermedad y así prevenir su evolución a formas graves.
Ávila-Agüero ML, Camacho-Badilla K, Del Castillo JB, Cerezo L, Dueñas L, Luque M, et al. . 2020	28	Epidemiología del dengue en Centroamérica y República Dominicana	Descriptivo	5	N/A	Retrospectivo	Este tipo de estudio es útil para identificar patrones, tendencias y posibles áreas de preocupación en la incidencia y mortalidad de enfermedades. Lo que puede ayudar en la planificación de intervenciones y

							estrategias de Salud Pública.
Martínez J, Uanl C.	42	DENGUE, UNA ENFERMEDAD CON VACUNAS EN INVESTIGACIÓN	Descriptivo	5	N/A	Revisión bibliográfica	Las vacunas podrían integrarse en los programas de vacunación para prevenir la propagación del dengue desde edades tempranas. Además de actualmente hay un total de 23 vacunas en investigación, ya sea en fase preclínica o en desarrollo
Herrera Bornes, María Florencia	43	Eficacia y seguridad de la vacuna contra el dengue	Sistemática	5	N/A	Revisión Bibliográfica	CYD-TDV mostró poca eficacia en comparación con otras vacunas disponibles en el mercado, siendo más segura y eficaz en personas que ya han sido infectadas anteriormente por el virus del dengue (sujetos seropositivos).
Pinheiro-Michelsen JR, Souza R da SO, Santana IVR, da Silva P de S, Méndez EC, Luiz WB, et al. . 2020	44	Anti-dengue vaccines: From development to clinical trials	Descriptivo	5	N/A	Revisión bibliográfica	Se ha llegado a asumir que los anticuerpos neutralizantes son la asociación principal de la protección de las vacunas, pero se cuestiona e ignora el papel clave de la inmunidad mediada por células T en el control por

							infección por DENV. Dengvaxia es la vacuna maps aprobada según el estudio, pero también se estudió que la falta de proteínas no estructurales del DENV condujo a una baja eficacia protectora, especialmente para niños y estos también presentaron un mayor riesgo de hospitalización por su uso.
Wilder-Smith A. Dengue vaccine development: status and future. 2020	45	Dengue vaccine development: status and future.	Descriptivo	5	N/A	Revisión bibliográfica	Se expone la urgencia de la vacuna del dengue por el incremento de casos y morbilidad que pueden saturar los servicios de salud, además se recomienda la vacunación para viajeros internacionales que ya hayan tenido una infección primaria, para así evitar y reducir el riesgo que presenten dengue grave durante su viaje. Hay vacunas de segunda generación que se espera que superen deficiencias de la primera ya autorizada.
López Cardoso R, Damasceno Corioletti N, Faria Costa L.	49	DENGUE NO BRASIL: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA	Descriptivo, cualitativo	3	N/A	Revisión sistémica	La concientización de epidemiólogos

							y entidades de Salud Pública para reducir la incidencia y proliferación de la enfermedad, es el punto clave en el estudio, porque su control requiere un desarrollo e implementación de soluciones integradas, considerando factores determinantes, como lo son los ambientales, sociales, culturales y económicos.
Martins de Carvalho, Ana Vitória; Assuncao, Henrique; Xavier de Assis, Victor Hugo; Watanabe de Brito, Karina Brazilian Journal of Health Review, 2024	51	Vacunas contra el Dengue en el contexto brasileño	Descriptivo	5	N/A	Revisión Bibliográfica	El estudio para la aceptación de la vacuna, examinó la evidencia existente sobre esta, analizando los factores que afectan la aprobación en Brasil, así mismo generando recomendaciones para una mejor cobertura de vacunación desde restaurar la confianza de las instituciones sanitarias y la promoción de un diálogo tanto con la Salud Pública, como con la comunidad para que se de

							la aprobación de la vacuna y así mismo garantizar al país una vacunación eficiente.
Gutiérrez Albenda 2018	55	SITUACIÓN ACTUAL DEL DENGUE COMO ENFERMEDAD REEMERGENTE EN COSTA RICA	Descriptivo	5	N/A	Revisión bibliográfica	La tasa de letalidad expone que durante los años 1993-2016, una disminución de muertes, a pesar de que la incidencia de casos mostraba una incidencia alta, considerándose el dengue como una enfermedad reemergente.