



FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
CARRERA MEDICINA

PROYECTO DE INVESTIGACION
PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE MÉDICO

REVISIÓN SISTEMÁTICA

TEMA:

**SEROTIPO Y VARIANTES GENÉTICAS IMPLICADAS EN EL
DENGUE GRAVE**

AUTORES

ROMINA AMELIA ALVEAR MONTAQUIZA

MELANIE FRANSHEKA LOOR CELI

TUTOR

DR. MILTON RENE ESPINOZA LUCAS

MANTA - MANABI - ECUADOR

2024

	NOMBRE DEL DOCUMENTO:	CÓDIGO: PAT-04-F-004
	CERTIFICADO DE TUTOR(A).	
	PROCEDIMIENTO: TITULACIÓN DE ESTUDIANTES DE GRADO BAJO LA UNIDAD DE INTEGRACIÓN CURRICULAR	REVISIÓN: 1 Página 1 de 1

CERTIFICACIÓN

En calidad de docente tutor(a) de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad Laica "Eloy Alfaro" de Manabí, CERTIFICO:

Haber dirigido, revisado y aprobado preliminarmente el Trabajo de Integración Curricular bajo la autoría de la estudiante **ALVEAR MONTAQUIZA ROMINA AMELIA**, legalmente matriculada en la carrera de Medicina, período académico 2023(2), cumpliendo el total de 405 horas, cuyo tema del proyecto es "**SEROTIPO Y VARIANTES GENÉTICAS IMPLICADAS EN EL DENGUE GRAVE**".

La presente investigación ha sido desarrollada en apego al cumplimiento de los requisitos académicos exigidos por el Reglamento de Régimen Académico y en concordancia con los lineamientos internos de la opción de titulación en mención, reuniendo y cumpliendo con los méritos académicos, científicos y formales, y la originalidad del mismo, requisitos suficientes para ser sometida a la evaluación del tribunal de titulación que designe la autoridad competente.

Particular que certifico para los fines consiguientes, salvo disposición de Ley en contrario.

Manta, 5 de Enero de 2024.

Lo certifico,


 Dr. Milton Rene Espinoza Lucas.
Docente Tutor(a)

	NOMBRE DEL DOCUMENTO: CERTIFICADO DE TUTOR(A).	CÓDIGO: PAT-04-F-004
	PROCEDIMIENTO: TITULACIÓN DE ESTUDIANTES DE GRADO BAJO LA UNIDAD DE INTEGRACIÓN CURRICULAR	REVISIÓN: 1
		Página 1 de 1

CERTIFICACIÓN

En calidad de docente tutor(a) de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad Laica "Eloy Alfaro" de Manabí, CERTIFICO:

Haber dirigido, revisado y aprobado preliminarmente el Trabajo de Integración Curricular bajo la autoría de la estudiante Loor Celi Melanie Fransheska, legalmente matriculada en la carrera de Medicina, período académico 2023(2), cumpliendo el total de 405 horas, cuyo tema del proyecto es "Revisión sistemática sobre el serotipo y variantes genéticas implicadas en el dengue grave".

La presente investigación ha sido desarrollada en apego al cumplimiento de los requisitos académicos exigidos por el Reglamento de Régimen Académico y en concordancia con los lineamientos internos de la opción de titulación en mención, reuniendo y cumpliendo con los méritos académicos, científicos y formales, y la originalidad del mismo, requisitos suficientes para ser sometida a la evaluación del tribunal de titulación que designe la autoridad competente.

Particular que certifico para los fines consiguientes, salvo disposición de Ley en contrario.

Manta, 5 de Enero de 2024.

Lo certifico,

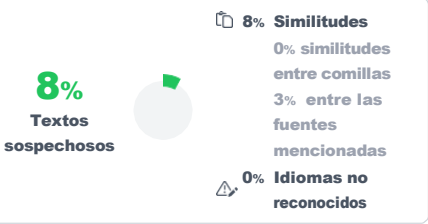


Dr. Milton Rene Espinoza Lucas.

Docente Tutor(a)



INFORME FINAL TITULACION MEDICINA REVISION SISTEMATICA SEROTIPO Y VARIANTRS GENETICAS IMPLICADAS EN EL DENGUE GRAVE (1)



Nombre del documento: INFORME FINAL TITULACION MEDICINA REVISION SISTEMATICA SEROTIPO Y VARIANTRS GENETICAS IMPLICADAS EN EL DENGUE GRAVE (1).docx ID del documento: 70d3dc97d96bdb9059e84ad9b6419514575f7bfe Tamaño del documento original: 851,25 kB Autores: []	Depositante: MILTON ESPINOZA LUCAS Fecha de depósito: 7/2/2025 Tipo de carga: interface fecha de fin de análisis: 7/2/2025	Número de palabras: 7965 Número de caracteres: 53.273
---	---	--

Ubicación de las similitudes en el documento:



Fuentes principales detectadas

N°	Descripciones	Similitudes	Ubicaciones	Datos adicionales
1	Aplicación de los antibióticos inhalados en neumopatías infecciosas2.do... #92d34d El documento proviene de mi grupo	< 1%		Palabras idénticas: < 1% (72 palabras)
2	dimedinet.com > LAS FASES DEL DENGUE: DESDE LA PICADURA HASTA LA RECUPÉ... https://dimedinet.com/dengue/fases-etapas-del-dengue/ 4 fuentes similares	< 1%		Palabras idénticas: < 1% (68 palabras)
3	doi.org Association of Genetic Polymorphisms in TLR3, TLR4, TLR7, and TLR8 with t... https://doi.org/10.3390/v12111230	< 1%		Palabras idénticas: < 1% (58 palabras)
4	mahidol.elsevierpure.com https://mahidol.elsevierpure.com/en/publications/genetic-diversity-of-the-dengue-virus-populati... 2 fuentes similares	< 1%		Palabras idénticas: < 1% (43 palabras)
5	David Joel Luzardo Delvalle TRABAJO FINAL .docx David Joel Luzardo Del... #2d21fb El documento proviene de mi grupo 3 fuentes similares	< 1%		Palabras idénticas: < 1% (43 palabras)

Fuentes con similitudes fortuitas

N°	Descripciones	Similitudes	Ubicaciones	Datos adicionales
1	doi.org Clinical predictors of severe dengue: a systematic review and meta-analysis ... https://doi.org/10.1186/s40249-021-00908-2	< 1%		Palabras idénticas: < 1% (28 palabras)
2	dx.doi.org Dengue and risk factors for severe forms http://dx.doi.org/10.56294/pii2024324	< 1%		Palabras idénticas: < 1% (28 palabras)
3	dspace.utb.edu.ec Intervenciones de enfermería en la prevención del dengue en a... http://dspace.utb.edu.ec/handle/49000/16422	< 1%		Palabras idénticas: < 1% (24 palabras)
4	doi.org Rapid spread of the emerging cosmopolitan genotype of dengue virus serot... https://doi.org/10.17843/rpmesp.2024.414.13898	< 1%		Palabras idénticas: < 1% (20 palabras)
5	doi.org Genetic association study of interferon lambda 3, CD27, and human leukoc... https://doi.org/10.1186/s12879-020-05636-w	< 1%		Palabras idénticas: < 1% (18 palabras)

Fuentes mencionadas (sin similitudes detectadas)

Estas fuentes han sido citadas en el documento sin encontrar similitudes.

1	https://doi.org/10.1016/j.jiph.2024.02.001
2	https://doi.org/10.1016/j.jiph.2023.08.001
3	https://doi.org/10.7861/clinmed.2021-0791
4	https://doi.org/10.4254/wjh.v13.i12.1968
5	https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa134

DECLARACIÓN DE AUTORÍA

Declaramos **ALVEAR MONTAQUIZA ROMINA AMELIA** y **LOOR CELI MELANIE FRANSHESKA**, en calidad de autoras del presente trabajo de titulación, en la modalidad de REVISIÓN SISTEMÁTICA, es de nuestra exclusiva autoría, realizado como requisito previo a la obtención del título de Médico en la Universidad Laica Eloy Alfaro de Manabí, el mismo que se ha desarrollado apegado a los lineamientos del Régimen Académico.

En virtud de lo expuesto, declaramos y nos responsabilizamos del contenido, veracidad y alcance científico del presente trabajo de titulación.

Manta, 5 de Enero de 2024



Alvear Montaquiza Romina Amelia
CI: 1727272377



Loor Celi Melanie Fransheska
CI: 1313723338

DEDICATORIA

A mis padres, Amparo y Patricio, por ser mi fortaleza, mi guía y mi ejemplo de perseverancia. Gracias por creer en mí, por apoyarme en cada paso y por enseñarme que con esfuerzo y dedicación se pueden alcanzar los sueños. Este logro es también suyo.

A mis hermanos, Sócrates, Washington y Josué, por ser mis compañeros de vida, por su cariño incondicional y por estar siempre ahí, en los momentos buenos y en los difíciles. Su apoyo ha sido fundamental para llegar hasta aquí.

A mi hija y esposito, Antonella y Vinicio, quienes hoy son mi motivación y razón para seguir adelante. Son la Luz que ilumina mi camino y el motor que me impulsa a ser mejor cada día.

Y a mi fiel compañero la bolita, por estar siempre a mi lado, brindándome alegría y consuelo en los momentos de estrés. Tu compañía ha sido un regalo en este proceso.

A todos ustedes, gracias por ser parte de esta historia y por hacer que este logro sea aun mas especial.

Con todo mi amor.

Romina Alvear Montaquiza

DEDICATORIA

Esta revisión sistemática está dedicada a todas las personas afectadas por el dengue grave, quienes, a través de su sufrimiento, nos recuerdan la urgencia de avanzar en la comprensión y el tratamiento de esta enfermedad. Su resiliencia y fortaleza inspiran cada paso en la investigación científica.

Pero sobre todo a mis padres y mis hermanas cuyo apoyo constante, paciencia y comprensión brindó la fortaleza para superar los desafíos, sin su amor y respaldo, este logro no habría sido posible. Así mismo a nuestros mentores y colegas, por su valioso apoyo y orientación en cada fase de este proyecto. Sin su amor y respaldo, este logro no habría sido posible.

Que este esfuerzo colectivo sirva para acercarnos cada vez más a un futuro en el que el dengue grave deje de representar una amenaza para la salud pública.

Melanie Loor Celi

RESUMEN

Introducción: El dengue es una enfermedad que produce una amplia gama de manifestaciones clínicas que van desde una infección asintomática hasta un síndrome de choque por dengue con bajas tasas de supervivencia. **Objetivo:** Caracterizar los serotipos del virus del dengue implicados en el dengue grave. **Metodología:** Se realizó la búsqueda sistemática en bases de Datos: PubMed, ScienceDirect, y Google Académico, en inglés y español, publicados desde el año 2020 hasta el 2024, siguiendo las recomendaciones de la Declaración PRISMA 2020. **Resultados:** En los brotes epidemiológicos se ha determinado que los serotipos DENV-1 DENV-2 son los más frecuentes, en los niños es la infección del DENV-2; en los adultos se agrega los serotipos DENV-1 y DENV-3, existen variaciones genéticas asociadas a dengue grave como el factor de necrosis tumoral. **Conclusiones:** Se ha asociado a dengue grave el serotipo DENV-2; el riesgo de gravedad aumenta una infección secundaria.

Palabras clave: dengue grave, virus del dengue, dengue complicado, genotipo, serogrupo”

INDICE DE CONTENIDO

CERTIFICADO DE TUTOR	II
CERTIFICADO ANTIPLAGIO URKUND	II
DECLARACION DE AUTORIA	III
DEDICATORIA	IV
Resumen	V
TÍTULO DEL PROYECTO	1
CAPÍTULO 1. Introducción	1
1.1. Planteamiento del problema	1
1.2. Justificación	3
1.3. Objetivos.....	4
1.3.1. Objetivo general.....	4
1.3.2. Objetivos específicos	4
CAPÍTULO 2. Fundamentación teórica	5
2.1. Generalidades	5
2.2. Características virológicas.....	5
2.3. Inmunopatogenia	6
2.4. Variantes Genéticas y Serotipos.....	6
2.5. Manifestaciones clínicas.....	7
2.6. Fases del dengue	8
2.7. Diagnóstico	9
2.8. Tratamiento	10
2.9. Prevención.....	11

CAPÍTULO 3. Metodología.....	12
3.1. Tipo y diseño del estudio	12
3.2. Criterios de elegibilidad	12
3.2.1. Criterios de inclusión.....	12
3.2.2. Criterios de exclusión.....	12
3.3. Fuentes de información	12
3.4. Estrategias de búsqueda.....	13
3.5. Proceso de selección y recuperación de estudios	13
3.6. Valoración crítica de la calidad científica	14
3.7. Plan de análisis de los resultados.....	14
CAPÍTULO 4. Descripción de resultados	15
4.1. Selección de estudios.....	15
4.1.1. Características de los estudios escogidos	16
4.2. Reporte de sesgos	19
4.3. Descripción de los resultados según los objetivos.....	21
4.3.1. Primer objetivo específico: Identificar serotipos implicados en brotes epidemiológicos de dengue	21
4.3.2. Segundo objetivo específico: Clasificar los serotipos asociados a casos de dengue grave según grupos etarios.....	24
4.3.3. Tercer objetivo específico: Describir las variantes genéticas asociadas a dengue grave	25
4.4. Objetivo general: Caracterizar los serotipos del virus del dengue implicados en el dengue grave.....	19
CAPÍTULO 5. Discusión de resultados	27



CAPÍTULO 6.	Conclusiones y Recomendaciones.....	28
6.1.	Conclusiones	28
6.2.	Recomendaciones	28
CAPÍTULO 7.	Referencias bibliográficas.....	29

TÍTULO DEL PROYECTO

Serotipo y variantes genéticas implicadas en el dengue grave

CAPÍTULO 1. INTRODUCCIÓN

1.1. Planteamiento del problema

El virus del dengue (DENV) es un virus de ARN, del género *Flavivirus* y familia *Flaviviridae*, que tiene la capacidad de infectar una amplia gama de células inmunológicas, tales como: células dendríticas, monocitos, células B y T, hepatocitos, células endoteliales (Sirisena et al., 2021).

En ese mismo sentido es oportuno indicar que este se transmite principalmente por los mosquitos *Aedes aegypti* y *Aedes albopictus*, que se encuentran de forma frecuente en áreas urbanas y periurbanas con climas tropicales y subtropicales alrededor del mundo (Neto et al., 2022).

Según la OMS (2024), existe una creciente incidencia, pasando de 505.430 casos en 2000 a 5.2 millones en 2019. También, se menciona una expansión global con 6.5 millones de casos reportados en más de 80 países, y más de 7.300 muertes asociadas a la fiebre del dengue en el 2023. Hay que resaltar que puede presentarse de forma asintomática y la mayoría de los reportes son debido a la enfermedad por dengue clásico o dengue grave (Chien et al., 2019).

En base a lo expuesto anteriormente hay que resaltar que el dengue clásico se presenta como un cuadro febril de 4 a 7 días de duración, pero puede progresar a fiebre hemorrágica y llegar a un shock por dengue grave, con potencial letalidad por acumulación de líquidos, dificultad al respirar, sangrado severo, o falla orgánica (Giang et al., 2020). Los factores asociados a la severidad del dengue aún no son claros, sin embargo, se ha planteado una posible relación entre la virulencia del dengue y sus serotipos (Chin-Inmanu et al., 2023).

Se han identificado cinco serotipos (DENV-1, DENV-2, DENV-3, DENV-4, DENV-5) con una similitud del 65% en su genoma. Y estos, cuenta con variaciones del genotipo sobre su gen de envoltura, que a su vez puede derivar en diferentes

respuestas inmunogénicas en la célula diana infectada provocando una potente liberación de citocinas que influye en la gravedad del dengue (Parveen et al., 2023).

Es importante anotar que cada serotipo suele estar adaptado a diferentes áreas geográficas y variantes genéticas del huésped, por lo que, la epidemiología del dengue severo suele estar vinculada a múltiples factores que deben ser estudiados a fondo (Kanan et al., 2024). Después de lo anterior expuesto, el presente trabajo de investigación plantea caracterizar los serotipos implicados en el dengue grave. De igual forma, se espera dar respuesta a la siguiente interrogante:

- ¿Cuáles son los serotipos y variantes genéticas asociados a casos de dengue grave?

1.2. Justificación

El dengue es una enfermedad que produce una amplia gama de manifestaciones clínicas que van desde una infección asintomática hasta un síndrome de choque por dengue con bajas tasas de supervivencia. Por lo que, la identificación temprana de casos graves y tratamiento adecuado son los pilares para una disminución de la mortalidad asociada al dengue (Luangtrakool et al., 2020; Tsheten et al., 2021).

Es evidente entonces, que la severidad y resultados clínicos están ligados a factores del virus e intra-huésped. No obstante, parece ser que ciertos serotipos están fuertemente relacionados al dengue severo. Existen resultados controversiales, pues algunos autores han observado una menor virulencia para el serotipo DENV-2; mientras que otros no han observado diferencias entre serotipos, plantean una relación más bien con el área geográfica, o incluso con infecciones previas por otros serotipos (Chin-Inmanu et al., 2023).

Por lo expuesto anteriormente, la evidencia observada ha sido escasa y se sugiere realizar más estudios para implementar estrategias de detección temprana, prevención de complicaciones y reducción de mortalidad por dengue. Por esto, la presente revisión sistemática adquiere relevancia al plantear un análisis de los serotipos implicados en el dengue grave, su importancia en los brotes epidemiológicos, y las variantes genéticas del huésped asociadas al desarrollo de dengue grave.

1.3. Objetivos

1.3.1. Objetivo general

Caracterizar los serotipos del virus del dengue implicados en el dengue grave.

1.3.2. Objetivos específicos

- Identificar serotipos implicados en brotes epidemiológicos de dengue.
- Clasificar los serotipos asociados a casos de dengue grave según grupos etarios.
- Describir las variantes genéticas asociadas a dengue grave.

CAPÍTULO 2. FUNDAMENTACIÓN TEÓRICA

2.1. Generalidades

El dengue es una enfermedad relevante, es un virus que pertenece a la familia Flaviviridae y es transmitida a través de los mosquitos hembra siendo estos los vectores; entre estos encontramos las especies *Aedes aegypti* y en ciertas ocasiones el *Aedes albopictus*. Este virus posee 4 serotipos de virus que se enumeran del DENV-1 al DENV-4. Cuando una persona presenta la infección por un serotipo presenta inmunidad frente a este; sin embargo, cuando existe un contagio secundario con un serotipo distinto aumenta la probabilidad de desarrollar un dengue severo. (Tayal et al., 2023) (Harapan et al., 2020)

El dengue severo o también denominado dengue hemorrágico es una de las patologías infecciosas que ha emergido con gran rapidez en zonas tropicales y subtropicales, generando un incremento de ingresos hospitalarios y gastos en la salud por las complicaciones que resultan de este cuadro; se ha atribuido este incremento de casos a diversos factores, entre ellos el cambio climático. (Leowattana & Leowattana, 2021)

2.2. Características virológicas

Los arbovirus, también conocidos como virus transmitidos por artrópodos, son un conjunto taxonómicamente variado de virus que son exclusivos en su transmisión entre vectores artrópodos y seres vertebrados. Se categorizan en función de las relaciones genéticas, la forma y los procesos de duplicación. Los arbovirus pertenecen a las familias de virus Togaviridae, Flaviviridae, Bunyaviridae, Rhabdoviridae, Orthomyxoviridae y Reoviridae. (Harapan et al., 2020)

El dengue (DENV) es un virus de ARN de un solo catenarío, de tamaño reducido y esférico, con 10.700 bases. Forma parte del género *Flavivirus* perteneciente a la familia Flaviviridae. El DENV se compone de tres proteínas de estructura y siete de naturaleza no estructural. Según las variaciones en las proteínas estructurales y no estructurales del virus del dengue, se pueden distinguir

cuatro serotipos del mismo. El contagio con cada serotipo proporciona una inmunidad perpetua para el serotipo causante, pero no para los demás serotipos. En una región específica, a lo largo de décadas se producen brotes regulares debido a distintos serotipos, lo que dificulta alcanzar un desarrollo completo de inmunidad colectiva para los cuatro serotipos (Kularatne & Dalugama, 2022).

2.3. Inmunopatogenia

Según Kularatne & Dalugama (2022), el *Aedes aegypti* es el principal transmisor de estos mosquitos, que pica durante el día y se reproduce en contenedores con agua en zonas peridomésticas. Sus huevos pueden resistir durante meses en estado seco sin desecación y, cuando se presenta la primera oportunidad de contacto con el agua, se inicia el ciclo vital. En relación a DENV, se han mencionado tres clases de ciclo de transmisión:

- Ciclo forestal/enzoonótico: *Aedes* mosquitos y primates pequeños en los bosques tropicales.
- Ciclo rural/endémico: ocurre en pueblos pequeños o islas donde la transmisión se encuentra restringida. El virus se extingue conforme la inmunidad colectiva se forma con el paso del tiempo.
- Ciclo urbano/epidémico/endémico: en extensas áreas urbanas tropicales, brotes epidemiológicos regulares con diversos serotipos.

La replicación viral inicial ocurre en las células dendríticas subdérmicas de Langerhans, y posteriormente, el virus se traslada hacia el sistema linfático de esa área. La presencia del virus en la sangre ocurre cuando células inmunitarias (monocitos y macrófagos) se trasladan hacia otras regiones e infectan otros órganos (Kularatne & Dalugama, 2022).

2.4. Variantes Genéticas y Serotipos

En el dengue existen cuatro serotipos enumerados del uno al cuatro DEN-1, DEN-2, DEN-3 y DEN-4. El DENV tiene un ARN genómico que codifica proteínas estructurales (C, prM y E) y proteínas no estructurales (NS1, NS2A, NS2B, NS3,

NS4A, NS4B y NS5). Los genomas del DENV muestran una gran variedad. A pesar de que puede haber variabilidad antigénica en cada serotipo, las razones, la distribución y el efecto de dicha variabilidad aún no están claras. La clasificación basada en secuencias de DENV ha evidenciado la presencia de clados evolutivos comunes conocidos como genotipos que contienen entre cuatro y seis genotipos geográficamente diferentes en cada clado. arquetipo. DENV1 abarca los genotipos 1, 2, 3, 4, 5 y 6. El DENV2 comprende los genotipos asiático-I, asiático-II, asiático/americano, americano, cosmopolita y selvático. DENV3 comprende los genotipos I, II, III, IV y V, y DENV4 comprende los genotipos I, IIA, IIB, III y selvático. (Rahim et al., 2023)

La severidad del dengue también se basa en el estado genético del individuo que lo recibe. Investigaciones previas han evidenciado que los individuos de origen africano tienen una susceptibilidad reducida a padecer dengue severo, mientras que estudios actuales han detectado diversos factores genéticos vinculados con la severidad de la patología. El gen más extensamente investigado es el antígeno leucocitario humano (HLA), con alelos HLA de clase I vinculados a situaciones más severas y HLA de clase II ofreciendo un efecto de protección. Además, se ha encontrado variaciones de los genes del antígeno leucocitario humano (HLA) clase I y II, el factor de necrosis tumoral (TNF), receptores de tipo Toll (TLR), y el receptor de lectina de tipo C (DC-SIGN, CD209). (Kanan et al., 2024; Tejo et al., 2024; Verma et al., 2023).

2.5. Manifestaciones clínicas

Las infecciones por dengue presentan una gran variedad de manifestaciones clínicas, encontrándose en asintomáticos (cerca del 75%), o con una enfermedad febril leve a moderada o grave con coagulopatía relacionada, shock o deterioro de órganos. Las infecciones sintomáticas suelen manifestarse con fiebre y síntomas no concretos como náuseas, vómitos, erupciones en la piel, dolores musculares, dolor retroorbitario, cefalea y/o leucopenia (Wong et al., 2022).

Wang et al. (2020), mencionan que el dengue es una afección auto febril que surge entre 3 y 10 días después de que un mosquito contagiado pica a una persona. Las fases iniciales de la infección por dengue pueden manifestarse como un padecimiento leve comparado con síntomas gripales pudiendo confundirse con otras patologías como la malaria, la influenza, el chikungunya y el zika. La enfermedad además de ser una enfermedad autotérmica, puede causar síntomas más severos como sangrados y fugas vasculares posteriores, tomando el nombre de fiebre hemorrágica del dengue (FHD) o síndrome de choque del dengue (SSC). En la fase severa de la enfermedad, los pacientes pueden experimentar: derrames pleurales, hemorragias, trombocitopenia con $<100\ 000$ plaquetas/ μL , incremento en los niveles de hematocrito, dolor abdominal

2.6. Fases clínicas del dengue

Baldi y col. (2020), detallan que el dengue tiene una fase de incubación de aproximadamente 8 días, además se han establecido 3 fases de la enfermedad:

- **Fase febril:** se denomina al periodo de 2 – 7 días en donde se encuentra una elevación de la temperatura y por ende deshidratación, también pueden asociarse otros síntomas poco específicos como (artralgias, mialgias, dolor retroocular, cefalea, erupción cutánea) en cuanto a los signos y síntomas de hemorragia pueden ir desde manifestaciones cutáneas como equimosis, petequias, sangrado por la cavidad oral o la presencia la respuesta positiva al signo del Torniquete. En los valores de laboratorio podemos encontrar trombocitopenia, leucopenia y aumento del hematocrito.
- **Fase crítica:** dura entre 24 – 48 horas y se caracteriza por la fuga de plasma, hemorragia, shock deterioro multiorgánico.
- **Fase de convalecencia:** dura aproximadamente 2 – 3 días, encontrándose aquí la reabsorción del líquido y la normalización de los valores de la biometría hemática

2.7. Dengue severo

Un artículo realizado por la Sociedad Argentina de Terapia Intensiva (2021), menciona que el dengue severo impacta al 5% de los pacientes, con riesgo de fallecimiento inmediato, y se distingue por la extravasación de plasma, sangrados y daño a órganos. La primera acción para contrarrestar el shock es la vasoconstricción periférica y la taquicardia, con extremidades frías y un relleno capilar gradual. Si persiste, se correlaciona con hipoxemia, acidosis metabólica y deterioro de diversos órganos. En el dengue grave se presenta:

- Extravasación de plasma: es un rasgo clínico relevante del dengue severo es el incremento en la permeabilidad capilar, lo que provoca la expulsión de plasma. Si no se maneja adecuadamente, se genera una reducción del volumen intravascular y un shock de hipovolemia. La liberación de plasma sucede durante la fase crítica durante la defervescencia. La supervisión diaria de los signos vitales está particularmente recomendada para identificar señales precoces de descompensación como
 - Taquicardia y disminución de la perfusión cutánea, que se presentan como extremidades frías y suaves, así como un retraso en el tiempo de llenado del capilar de más de 2 segundos
 - Disminución de la presión arterial desde el comienzo, particularmente por debajo de 20 mmHg (principalmente en niños), junto con la hipotensión postural, pueden indicar la descompensación.

2.8. Diagnóstico

Según Khan et al. (2023), el diagnóstico del dengue es clínico y mediante el uso de exámenes de laboratorio pero estos dependerán de la etapa en la que encuentra el paciente, entre las pruebas más usadas tenemos:

- Pruebas moleculares como la RT-PCR pueden detectar el ARN, sin
- Prueba de la proteína no estructural presente en este virus (NS1)
- Pruebas de ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (MAC-ELISA) se utiliza para detección de anticuerpos IgM que actúan específicamente contra

los tipos 1 a 4 de proteínas de la envoltura del dengue, esta se detecta entre los 3 – 5 días de la enfermedad

- Prueba de detección de anticuerpos IgG se desarrollan desde el día 14 y perduran toda la vida

2.9. Tratamiento

Según Kularatne y col. (2022), el tratamiento del dengue comprende principalmente en la administración adecuada de líquidos en especial en la fase crítica cuando hay fuga de plasma la cual es proporcional, a la velocidad de hidratación. Existen recomendaciones dadas por expertos para el manejo de fluidos endovenosos que se detallan a continuación:

- Calcular líquidos para un periodo de 48 horas en la fase crítica
- El manejo de líquidos debe buscar mantener la homeostasis del compartimiento intravascular
- Los líquidos deben incrementados o disminuidos de acuerdo a la diuresis y la hemoconcentración.
- La terapia de primera línea son los cristaloideos, si fracasa puede usarse coloides.
- Se debe corregir la posible acidosis, alteraciones de la glucosa y del calcio.

En los casos graves de dengue puede manifestarse el síndrome de shock grave el cual se caracteriza por un aumento importante de la permeabilidad vascular, la medición de la presión de pulso permite valorar la gravedad de la fuga plasmática.

En estos casos se ha determinado el uso de solución salina 0.9% o lactato de Ringer. No obstante, en muchas ocasiones es necesaria la transfusión de productos sanguíneos, plaquetas. Se ha expuesto que la aparición de trombocitopenia en esta patología viral se debe a una supresión de la producción de estas células en la médula ósea o la destrucción periférica de plaquetas mediante anticuerpos o fagocitosis (Tayal et al., 2023).

2.10. Prevención

Existen estrategias mundiales que tienen como objetivo la reducción de las tasas de incidencia y prevalencia una de estas es el control de vectores, protección personal como el uso de repelentes. En los últimos años el desarrollo de una vacuna para el DENV ha sido un gran desafío en especial porque debe cumplir con la inmunidad a los 4 serotipos; la, Dengvaxia fue la primera vacuna autorizada, aunque tuvo diversos problemas por lo que aún se encuentra en ensayos para su mejora. (Kularatne & Dalugama, 2022)

CAPÍTULO 3. METODOLOGÍA

3.1. Tipo y diseño del estudio

Este trabajo de investigación trata de una revisión sistemática, de enfoque cualitativo y descriptivo, realizada según la normativa internacional PRISMA. Se desarrolló mediante la revisión y evaluación de una muestra de 70 artículos científicos publicados en bases de datos internacionales, con el objetivo de analizar los serotipos y variantes genéticas implicadas en el dengue grave.

3.2. Criterios de elegibilidad

3.2.1. Criterios de inclusión

- Artículos científicos publicados sobre los serotipos y variantes genéticas implicados en el dengue grave.
- Artículos publicados del 2020 al 2024
- Población general sin distinción de edad
- Artículos en español e inglés

3.2.2. Criterios de exclusión

- Artículos científicos publicados sobre el dengue leve o moderado
- Artículos publicados que sean menores al 2020
- Artículos con población de mujeres gestantes

3.3. Fuentes de información

Se utilizaron como fuentes de información las bases de datos: PubMed, Google académico y ScienceDirect. En una primera instancia se llevó a cabo una revisión del estado del arte durante junio del 2024; finalmente, una segunda búsqueda se elaboró hasta el 31 de diciembre del 2024. De esta última búsqueda bibliográfica, 140 artículos se obtuvieron de las bases de datos: Pubmed (n=85), Google académico (n=29), y Science Direct (n=26), de los cuales se tomó una muestra de 70 estudios para su revisión y selección por criterios de inclusión y exclusión.

3.4. Estrategias de búsqueda

En el presente trabajo de investigación se incluye evidencia científica sobre los serotipos y variantes implicados en el dengue grave, publicada en las bases de datos durante el 2020 al 2024 en inglés o español. Para la búsqueda se utilizaron las palabras claves: “Dengue grave”, “Virus del dengue”, “Dengue complicado”, “Genotipo”, y “Serogrupo” con sus respectivos descriptores en inglés y español. Así mismo, se utilizaron boléanos (AND, OR, y NOT) y filtros (año de publicación, idioma, y tipo de artículo). Las combinaciones se presentan en la tabla 1.

Tabla 1.- Estrategia de búsquedas en las diferentes bases de datos

Base de datos	Método de búsqueda
Pubmed	("Severe Dengue"[Mesh] OR "Dengue/complications"[Mesh]) AND (("Dengue/genetics" [Mesh] OR "Dengue Virus/genetics" [Mesh] OR "Severe Dengue/epidemiology"[Mesh] OR "Severe Dengue/genetics"[Mesh]) OR ("Serogroup"[Mesh] OR "Genotype" [Mesh])). Filtros: 2020 al 2024, texto completo gratis.
Google académico	"Dengue grave" OR "Dengue severo" genotipo OR serotipo. Filtro: 2020 a 2024, artículos de investigación, español e inglés.
Science Direct	(Severe Dengue) AND ((Dengue Virus/genetics OR Severe Dengue/genetics) OR (Serogroup OR Genotype)). Filtro: 2020 a 2024, acceso abierto, artículos de investigación, área de medicina e inmunología, microbiología, y trastornos infecciosos internacionales, en español e inglés.

Fuente: elaboración propia

3.5. Proceso de selección y recuperación de estudios que cumplen los criterios

La selección de artículos se gestionó mediante Zotero, de forma independiente por cada autor. El proceso de selección se llevó a cabo con la eliminación de duplicados, y evaluación de cada artículo según los criterios de

inclusión y exclusión; en primera instancia según el título y resumen, y posteriormente según el contenido en su totalidad. Se incluyeron en una base de datos aquellos que cumplieron los criterios de elegibilidad para la valoración de la calidad de la evidencia de cada artículo.

3.6. Valoración crítica de la calidad científica

Así mismo, la valoración de la calidad de la evidencia se realizó de forma independiente por cada autor, según los niveles de evidencia de la escala GRADE. Se evaluó el contenido de cada artículo seleccionado previamente y se determinó el riesgo de sesgo, limitaciones reportadas, y criterios mínimos según diseño metodológico mediante las guías PRISMA, STROBE, y Declaración de Spirit. Aquellos artículos en los que no se coincidió con la evaluación, se definieron mediante un consenso entre ambos autores. Finalmente se incluyen 14 artículos que cumplieron con los criterios de selección y nivel de evidencia.

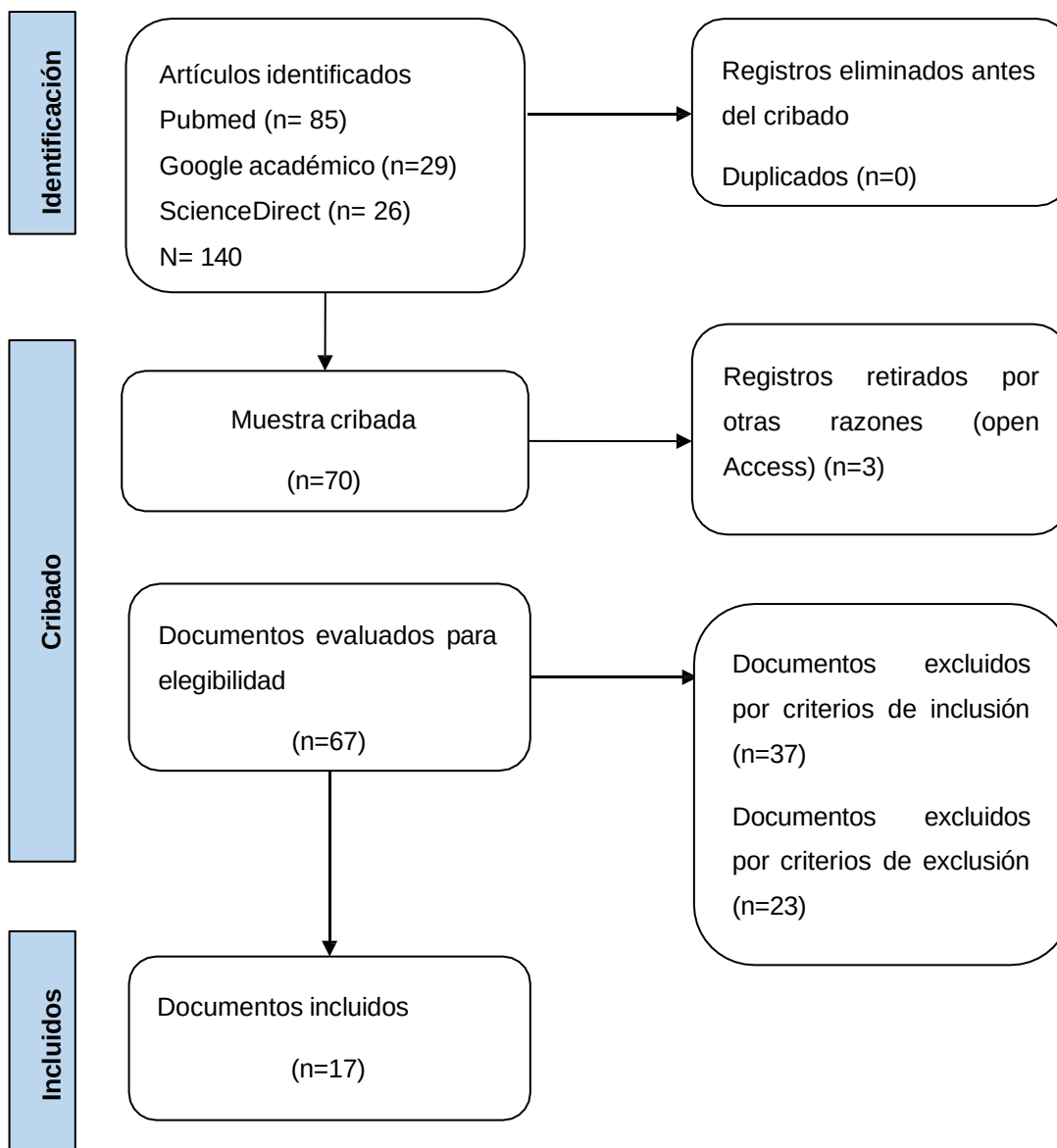
3.7. Plan de análisis de los resultados

Los artículos seleccionados se gestionaron mediante Zotero y una base de datos de Excel con las características incluidas en la normativa PRISMA para valoración de la calidad científica. De los estudios que se incluyeron finalmente, se evaluaron los hallazgos más relevantes y se presentaron en tablas descriptivas en el apartado de resultados; que además fueron explicados mediante párrafos narrativos para su mejor comprensión. En la figura 1. Se presenta el flujograma de selección de artículos.

CAPÍTULO 4. DESCRIPCIÓN DE RESULTADOS

4.1. Selección de estudios

Figura 1.- Diagrama de Flujo PRISMA proceso de identificación de estudios



Fuente: elaboración propia

4.1.1. Características de los estudios escogidos

Tabla 2.- Características de artículos tomados de las bases de datos

N	Autor y año	Lugar	Tipo de estudio	Población a estudio (n)	Grupo control (n)	Descripción de intervención	Resultado clínico	Riesgo de sesgo	Escala GRADE
1	(Kanan et al., 2024)	Global	Metaanálisis	Pacientes con dengue severo (DS)	Pacientes con dengue (FD)	Severidad del dengue	Variantes genéticas	Bajo riesgo de sesgo	I
2	(Yuan et al., 2022)	Global	Metaanálisis	Pacientes con DS	Pacientes con FD	Severidad del dengue	Predictores clínicos	Bajo riesgo de sesgo	I
3	(Tsheten et al., 2021)	Global	Metaanálisis	Dengue hemorrágico	Dengue clásico	Severidad del dengue	Predictores clínicos	Bajo riesgo de sesgo	I
4	(Sangkaew et al., 2021)	Global	Metaanálisis	DH- Dengue hemorrágico	Dengue clásico	Severidad del dengue	Predictores clínicos	Bajo riesgo de sesgo	I
5	(Chin-Inmanu et al., 2023)	Thailandia	Cohortes prospectivo	Pacientes con dengue hemorrágico	Pacientes con dengue clásico	Severidad del dengue	Variantes genéticas	Sesgos de selección	II

6	(Verma et al., 2023)	India	Estudio de cohortes prospectivo	Pacientes con dengue 2020	Pacientes con dengue 2021	Diversidad del dengue	Incidencia, demografía, y serotipificación.	Sesgo de selección	II
7	(Posadas-Mondragón et al., 2020)	México	Estudio de cohortes prospectivos	Adultos con dengue hemorrágico	Adultos con FD	Severidad por dengue	Variantes genéticas	Sesgo de selección	II
8	(Qinglin, 2023)	Malasia	Estudio de cohortes retrospectivo	Dengue complicado (n=138)	Dengue clásico (n=55)	Serotipo del dengue y sus complicaciones	Días de estancia, nivel de lactato, y supervivencia	Sesgos de información.	III
9	(Tsai et al., 2023)	Taiwán	Cohortes retrospectivo	Dengue DENV-2	Dengue DENV-1	Dengue severo	Mortalidad y factor predictor.	Sesgo de información	III
10	(Arayasongsak et al., 2020)	Tailandia	Casos y controles	Niños con DH	Niños con FD	Severidad del dengue	Variantes genéticas	Sesgo de información	III
11	(Quan et al., 2024)	Vietnam	Observacional transversal	Niños con dengue	Sin control	Brote de dengue	Prevalencia, clínica, y serotipos	Selección e información	IV
12	(Santos et al., 2024)	Latinoamérica	Observacional transversal	Pacientes con dengue	Sin control	Brote de dengue	Serotipo y genotipo de dengue	Sesgo de selección	IV

13	(Cañizares et al., 2023)	Ecuador	Observacional transversal	Pacientes con dengue	Sin control	Brote de dengue	Serotipo y genotipo de dengue	Sesgo de selección	IV
14	(Neto et al., 2022)	Angola	Observacional transversal	Sospechoso de dengue	Sin control	Brote de dengue	Prevalencia, serotipos, genética.	Sesgo de selección	IV
15	(Ngwe Tun et al., 2021)	Sri Lanka	Observacional transversal	Pacientes con dengue	Sin control	Brote de dengue	Serotipo y genotipo de dengue	Sesgo de selección	IV
16	(Tatura et al., 2021)	Indonesia	Observacional transversal	Niños con dengue	Sin control	Brote de dengue	Prevalencia, clínica, y serotipos.	Selección e información	IV
17	(Sirisena et al., 2021)	India	Revisión literaria	Pacientes con dengue	Sin control	Brote de dengue	Serotipo y genotipo de dengue	Sesgo de selección	IV

Fuente: elaboración propia

4.2. Reporte de sesgos

En esta revisión sistemática se incluyen artículos científicos que cumplan los criterios de elegibilidad y sesgo aceptable. En cuanto a la calidad de la evidencia científica, se analizó cada una de forma independiente, encontrando artículos de nivel I a IV. Debido a la prevalencia baja del dengue severo, se ha incluido todos los estudios sobre dicha patología. A pesar de incluir varios estudios transversales, se toma como ventaja las muestras grandes reportadas. Además, este estudio se fortalece con la inclusión de varios metaanálisis de bajo riesgo de sesgo. En todo caso, cabe recalcar que, para el tercer objetivo la evidencia fue escasa y poco concluyente, por lo que se plantea la necesidad de estudios más grandes para obtener una respuesta de alta calidad científica.

4.3. Objetivo general: Caracterizar los serotipos del virus del dengue implicados en el dengue grave.

Tabla 6.- Serotipos del virus del dengue implicados en dengue grave.

Autor y año	Hallazgos clínicos
(Santos et al., 2024)	La proporción de casos graves y letalidad puede variar debido al serotipo del dengue. En este caso, la ausencia de DENV-3 en Brasil durante varios años, podría haber hecho que la población sea susceptible a este serotipo durante el brote de 2024.
(Qinglin, 2023)	El serotipo del virus del dengue no se asoció al desarrollo de complicaciones por dengue, días de estancia, nivel de lactato, o supervivencia en los pacientes.
(Tsai et al., 2023)	El DENV-2 fue el serotipo más prevalente tanto para dengue clásico y grave. No obstante, no se asoció a severidad ni mortalidad por dengue.

(Verma et al., 2023)	El patrón de serotipos asociados a dengue grave suele ser cambiante. En 2021, en 3 de 4 pacientes con dengue grave se identificó el genotipo III del DENV-3.
(Yuan et al., 2022)	El DENV-2 se asoció positivamente con dengue grave, a diferencia de DENV-1 y DENV-3 con una asociación negativa. Además, se demostró que una infección secundaria tiene una asociación positiva con dengue severo estadísticamente significativa.
(Sangkaew et al., 2021)	Se observó una tendencia de asociación entre DENV-2 y desarrollo de dengue grave, sin embargo los hallazgos no fueron estadísticamente significativos.
(Sirisena et al., 2021)	No se ha evidenciado una asociación de dengue grave con algún serotipo, sin embargo, los pacientes con una infección secundaria por DENV-2, 3 y 4, tienen más riesgo de desarrollar dengue grave.
(Ngwe Tun et al., 2021)	Durante un brote en Sri Lanka se reportaron 2 casos de infección por el nuevo DENV-3 (genotipo I), y uno de coinfección por DENV-2 y DENV-3.

Fuente: elaboración propia

En la tabla 6 se describen los artículos que mencionan los serotipos del virus del dengue implicados en el dengue grave, un estudio de cohorte retrospectivo realizado en un hospital de Malasia menciona que no existe una asociación del serotipo de dengue presente y la presencia de complicaciones. Otra investigación en Taiwán durante el 2015 apoya lo antes descrito y reveló que el DEN-2 es el serotipo con mayor prevalencia en cuadros clásicos o graves, además se informa que la presencia de factores de riesgo de para complicaciones como la edad y antecedentes patológicos. En Brasil existió la ausencia durante un largo periodo del

serotipo DENV3, sin embargo, en el 2024 un brote de esta infección viral se le atribuyo a la presencia de esta, por lo tanto, se cree que la proporción de casos graves y letales pueden variar de acuerdo a la exposición. (Qinglin, 2023; Santos et al., 2024; Tsai et al., 2023)

Un estudio con una muestra de 1385 paciente determinó que los serotipos asociados a la presencia de cuadros de dengue grave son cambiantes; en el 2012 y 2015 el más frecuente fue el DENV-3; 2016 el DENV-1 y en el periodo del 2017 – 2018 el DENV-2; además existió en el 2021 el reporte de 3 de 4 pacientes aproximadamente con dengue grave y la presencia del genotipo III del DENV-3; cabe mencionar que ante la presencia de una infección posterior existe un mayor riesgo de complicaciones graves; siendo más probable que ocurra la infección secundaria por la alteración del patrón de serotipos circulantes. (Verma et al., 2023)

Una revisión sistemática también asoció el serotipo DENV-2 y la aparición de dengue grave, aunque no es concluyente debido a la presencia de otros factores de riesgo como la infección secundaria con serotipos 2-3 y 4. Durante un brote en Sri Lanka se reportaron 2 casos de infección por el nuevo DENV-3 (genotipo I), y uno de coinfección por DENV-2 y DENV-3. De estos, solo uno de los casos DENV-3 se reportó como dengue grave. Cabe recalcar, que, aunque el dengue grave se ha asociado a combinaciones de serotipo, es menos común el DENV-2/3 en comparación con otras combinaciones. (Ngwe Tun et al., 2021; Sangkaew et al., 2021; Sirisena et al., 2021).

4.4. Descripción de los resultados según los objetivos

4.4.1. Primer objetivo específico: Identificar serotipos implicados en brotes epidemiológicos de dengue

Tabla 3.- Serotipos implicados en brotes epidemiológicos por dengue.

Autor y año	Hallazgos clínicos
-------------	--------------------

(Santos et al., 2024)	En Brasil, los serotipos más comunes son DENV-1 y DENV-2, no obstante, se identificó un brote de DENV-3 en toda Latinoamérica a finales del 2023.
(Chin-Inmanu et al., 2023)	En Tailandia, durante el periodo 2006-2009, se observaron brotes de dengue con predominancia del serotipo DENV-1.
(Verma et al., 2023)	En países endémicos se evidencia la circulación de todos los serotipos, sin embargo, esta suele ser cambiante según factores externos.
(Cañizares et al., 2023)	En Ecuador, los brotes de dengue iniciaron con una predominancia de DENV-1, seguido por la circulación de los cuatro serotipos desde finales de los años 90 hasta inicios del 2010. Actualmente, se ha identificado a los serotipos DENV-1 y 2 responsables de los brotes de dengue.
(Neto et al., 2022)	En Angola, del 2017-2019, se detectaron brotes de dengue, chikungunya (CHIKV) y zika; con mayor prevalencia del DENV2 seguido de DENV1.
(Ngwe Tun et al., 2021)	En Sri Lanka, en 2017, se observó durante un brote casos con infección por DENV-2, 3, y 4, siendo predominante el DENV-2.
(Sirisena et al., 2021)	En las Américas, hasta 2021 se ha observado la circulación de DENV-1, 2 y 3 en Guatemala y México; mientras que en Colombia, Guayana Francesa, Martinica y Paraguay es más común los serotipos 2 y 4.

Fuente: elaboración propia

En la tabla 3 se describen los artículos que mencionan los serotipos implicados en brotes epidemiológicos por dengue; un estudio realizado en pacientes tailandeses en el periodo de 2006 – 2009 determinó que los brotes que ocurrieron provenían de la infección del serotipo DENV-1 con un predominio del 50%, 34%, 51% y 38% cada año respectivamente. Otra investigación realizada en India durante el Covid se demostró que existe la cocirculación de los cuatro serotipos el 46.73% (DENV4), 33.96% (DENV2), 12.15% (DENV3) y 7.16% (DENV1), mientras que en el 2021 la prevalencia fue de 72.08% (DENV3), 18.31% (DENV2), 6.20% (DENV4) y 3.39% (DENV1) (Chin-Inmanu et al., 2023; Verma et al., 2023).

En Angola se determinó en los años 2017 – 2018 – 2019 existieron brotes de enfermedades vectoriales (dengue, chikungunya, zika), el 97% de los casos del serotipo DENV-2, el resto fueron del serotipo DENV-1. Cabe recalcar, se reportó un caso de dengue grave, con coinfección de DENV-1 y chikungunya; este predominio también se encontró en el estudio realizado en Sri Lanka en el 2017, No obstante, se identificó al genotipo I del DENV-3 por primera vez, se asociaba tanto a pacientes con dengue clásico, como dengue grave (Neto et al., 2022; Ngwe Tun et al., 2021).

En el continente americano hasta el 2021 ha existido la circulación de los serotipos 1 y 2 en América del Norte y Centroamérica; por otra parte, en Colombia, Guayana Francesa, Martinica y Paraguay es más común la presencia de los serotipos 2 y 4; aunque en el 2023 existió un brote de DENV-3 en toda Latinoamérica. En países hiperendémicos de Asia, se han observado todos los serotipos, con prevalencia de DENV-3 y 4. Además, es más común identificar infecciones concurrentes con combinaciones DENV-1/3, DENV-1/4, DENV-2/3, y DENV-3/4, con casos graves en sin distinción del serotipo (Santos et al., 2024; Sirisena et al., 2021).

Aunque no existen variedad de estudios locales en Ecuador, los brotes de dengue iniciaron con una predominancia de DENV-1, seguido por la circulación de los cuatro serotipos desde finales de los años 90 hasta inicios del 2010.

Actualmente, se ha identificado a los serotipos DENV-1 y 2 responsables de los brotes de dengue (Cañizares et al., 2023)

4.4.2. Segundo objetivo específico: Clasificar los serotipos asociados a casos de dengue grave según grupos etarios.

Tabla 4.- Serotipos asociados a dengue grave según grupo etario.

Autor y año	Hallazgos clínicos
(Quang-Tran et al., 2024)	El serotipo asociado a severidad de forma predominante fue DENV-2, aunque también se identificó al DENV-1 y 4 en menor prevalencia. No se detectaron casos graves por DENV-3.
(Verma et al., 2023)	Durante el 2021, en India, se demostró la prevalencia del genotipo III de DENV-3, sin diferencias entre los grupos etarios para el dengue clásico.
(Sangkaew et al., 2021)	El DENV-2 se asoció de forma significativa a progresión de dengue grave en un análisis de subgrupos. Los niños infectados con DENV-2 tenían mayor riesgo que los niños infectados con DENV-1 o 3.
(Tatura et al., 2021)	En menores de 18 años se ha reportado la mayoría de casos ocasionados por DENV-3. A pesar de observar casos severos de todos los serotipos, en este estudio, fue predominante del serotipo 3.

Fuente: elaboración propia

En la tabla 4 se describen los artículos que mencionan los serotipos asociados a casos de dengue grave según grupos etarios, un estudio transversal que incluyo

a 96 niños infectados con dengue determinó que la severidad del cuadro era mayor a partir de los 10 años y ante la presencia del serotipo 2 principalmente, seguido del serotipo 1 y 4 con menor frecuencia. Además, no se detectaron casos graves en infecciones con DENV-3; por el contrario en India el genotipo III de DENV-3 en el año 2021, además es conocido que los niños tienen más riesgo de desarrollar dengue grave (Quang-Tran et al., 2024; Verma et al., 2023).

Una revisión sistemática asoció de forma significativa la progresión de dengue grave en un análisis de subgrupos ante la presencia de DENV-2. Además, los niños infectados con DENV-2 tenían mayor riesgo que los niños infectados con DENV-1 o 3. Aunque este podría deberse también a estado inmunitario y otros factores. En los adultos, se observó mayor riesgo en infecciones secundarias con serotipos DENV-1, 2 y 3, la presencia del último descrito se evidencio con frecuencia en menores de 18 años de Indonesia, sin embargo, estuvieron presentes también los otros serotipos (Sangkaew et al., 2021; Tatura et al., 2021).

4.4.3. Tercer objetivo específico: Describir las variantes genéticas asociadas a dengue grave.

Tabla 5.- Variantes genéticas asociadas a dengue grave.

Autor y año	Hallazgos clínicos
(Kanan et al., 2024)	Se encontró que las variaciones de los genes del antígeno leucocitario humano (HLA) clase I y II, el factor de necrosis tumoral (TNF), receptores de tipo Toll (TLR), y el receptor de lectina de tipo C (DC-SIGN, CD209) pueden importantes contra el dengue hemorrágico.
(Posadas-Mondragón et al., 2020)	La respuesta inmune innata es activada por los receptores Toll, que se encargan de proteger al organismo de patógenos. Las variaciones de estos

	genes pueden estar relacionados con la gravedad de las enfermedades.
(Arayasongsak et al., 2020)	Una variación genética de HLA-DPB1 se asoció débilmente con la protección contra el desarrollo de dengue hemorrágico (DH).

Fuente: elaboración propia

En la tabla 5 se describen los artículos que mencionan las variantes genéticas asociadas a dengue grave, un estudio de casos y controles en menor de 15 años encontró que una variación genética de HLA-DPB1 se asoció débilmente con la protección contra el desarrollo de dengue hemorrágico (DH). Así mismo, se sugiere que HLA-DPB1 puede relacionarse con la patogénesis del DH (Arayasongsak et al., 2020)

Un metaanálisis encontró que las variaciones de los genes del antígeno leucocitario humano (HLA) clase I y II, el factor de necrosis tumoral (TNF), receptores de tipo Toll (TLR), y el receptor de lectina de tipo C (DC-SIGN, CD209) pueden ser cruciales en la susceptibilidad y protección contra el dengue hemorrágico, también solo se mostró asociación estadística entre TLR y CD209 con dengue hemorrágico. La respuesta inmune innata es activada por los receptores Toll, que se encargan de proteger al organismo de patógenos. Las variaciones de estos genes pueden estar relacionados con la gravedad de las enfermedades. Este estudio plantea a los polimorfismos TLR4-rs2737190-G/G y TLR4-rs11536865-G/C y el haplotipo TGCG como factor protector contra dengue (Kanan et al., 2024; Posadas-Mondragón et al., 2020).

CAPÍTULO 5. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Los brotes epidemiológicos pueden variar se encontró mayor prevalencia del serotipo DENV-1 y DENV-2 como en el continente americano. En países hiperendémicos de Asia, se han observado todos los serotipos, con prevalencia de DENV-3 y 4. Además, es más común identificar infecciones concurrentes con combinaciones DENV-1/3, DENV-1/4, DENV-2/3, y DENV-3/4, con casos graves (Chin-Inmanu et al., 2023; Neto et al., 2022; Sirisena et al., 2021). La severidad del cuadro era mayor a partir de los 10 años y ante la presencia DENV-2 principalmente, seguido del serotipo 1 y 4 con menor frecuencia; es conocido que los niños tienen más riesgo de desarrollar dengue grave. En los adultos, se observó mayor riesgo en infecciones secundarias con serotipos DENV-1, 2 y 3 (Quang-Tran et al., 2024; Sangkaew et al., 2021; Tatura et al., 2021)

Las variantes genéticas asociadas a dengue grave, son variación genética de HLA-DPB1, antígeno leucocitario humano clase I y II, el factor de necrosis tumoral, receptores de tipo Toll, y el receptor de lectina de tipo C, estos pueden ser cruciales en la susceptibilidad y protección contra el dengue hemorrágico; otro estudio plantea a los polimorfismos TLR4-rs2737190-G/G y TLR4-rs11536865-G/C y el haplotipo TGCG como factor protector contra dengue (Arayasongsak et al., 2020; Posadas-Mondragón et al., 2020)

No existe una asociación del serotipo de dengue presente y la presencia de complicaciones. Otra investigación en Taiwán durante el 2015 apoya lo antes descrito y reveló que el DEN-2 es el serotipo con mayor prevalencia en cuadros clásicos o graves, además se informa que la presencia de factores de riesgo de para complicaciones. Cabe mencionar que ante la presencia de una infección posterior existe un mayor riesgo de complicaciones graves. Una revisión sistemática también asoció el serotipo DENV-2 y la aparición de dengue grave, aunque no es concluyente debido a la presencia de otros factores de riesgo como la infección secundaria con serotipos 2-3 y 4 (Ngwe Tun et al., 2021; Qinglin, 2023; Tsai et al., 2023; Verma et al., 2023)

CAPÍTULO 6. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

6.1. Conclusiones

- En los brotes epidemiológicos se ha determinado que los serotipos DENV-1 DENV-2 son los más frecuentes existiendo con frecuencia la coinfección.
- Se determinó que en los niños es frecuente la infección del DENV-2; en los adultos se agrega los serotipos DENV-1 y DENV-3.
- Las variaciones genéticas asociadas a dengue grave son antígeno leucocitario humano, factor de necrosis tumoral, receptores de tipo Toll y receptor de lectina de tipo C.
- No existe evidencia concluyente de la asociación de cierto serotipo con el dengue grave, pero han existido casos de dengue grave en el serotipo DENV-2; el riesgo de gravedad aumenta una infección secundaria.

6.2. Recomendaciones

- Investigar más acerca de las variantes y los serotipos detectados a nivel latino y ecuatoriano.
- Fomentar investigaciones locales acerca de la prevalencia de e la embolia del líquido amniótico
- Realizar charlas educativas a la comunidad respecto a esta patología sus factores de riesgo, complicaciones y pronóstico.

CAPÍTULO 7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Arayasongsak, U., Naka, I., Ohashi, J., Patarapotikul, J., Nuchnoi, P., Kalambaheti, T., Sa-NGasang, A., Chanama, S., & Chaorattanakawee, S. (2020). Genetic association study of interferon lambda 3, CD27, and human leukocyte antigen-DPB1 with dengue severity in Thailand. *BMC Infectious Diseases*, 20, 948. <https://doi.org/10.1186/s12879-020-05636-w>
- Cañizares, W., Andrade, K., & Ordoñez, D. (2023). *Comportamiento epidemiológico del Dengue en Ecuador desde su reemergencia. Periodo 1980-2020*.
- Chien, Y.-W., Huang, H.-M., Ho, T.-C., Tseng, F.-C., Ko, N.-Y., Ko, W.-C., & Perng, G. C. (2019). Seroepidemiology of dengue virus infection among adults during the ending phase of a severe dengue epidemic in southern Taiwan, 2015. *BMC Infectious Diseases*, 19, 338. <https://doi.org/10.1186/s12879-019-3946-y>
- Chin-Inmanu, K., Mairiang, D., Khongthon, P., Sangsrakru, D., Tangphatsornruang, S., Tangthawornchaikul, N., Malasit, P., & Suriyaphol, P. (2023). Genetic diversity of the dengue virus population in dengue fever and dengue hemorrhagic fever patients. *Asian Pacific Journal of Allergy and Immunology*, 41(4), 361-371. <https://doi.org/10.12932/AP-230620-0887>
- Giang, N. T., van Tong, H., Quyet, D., Hoan, N. X., Nghia, T. H., Nam, N. M., Hung, H. V., Anh, D. T., Van Mao, C., Son, H. A., Meyer, C. G., Velavan, T. P., & Toan, N. L. (2020). Complement protein levels and MBL2 polymorphisms are

associated with dengue and disease severity. *Scientific Reports*, 10, 14923.

<https://doi.org/10.1038/s41598-020-71947-2>

Harapan, H., Michie, A., Sasmono, R. T., & Imrie, A. (2020). Dengue: A Minireview.

Viruses, 12(8), Article 8. <https://doi.org/10.3390/v12080829>

Kanan, M., Naffaa, M., Alanazi, A., Nasser, F., Alsaiari, A. A., Almeahmadi, M., Assiry, A., Muzafar, H., Katam, H., Arar, A., Asdaq, S. M. B., Abida, Imran, M., & Dzinamarira, T. (2024). Genetic variants associated with dengue hemorrhagic fever. A systematic review and meta-analysis. *Journal of Infection and Public Health*, 17(4), 579-587. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2024.02.001>

Khan, M. B., Yang, Z.-S., Lin, C.-Y., Hsu, M.-C., Urbina, A. N., Assavalapsakul, W., Wang, W.-H., Chen, Y.-H., & Wang, S.-F. (2023). Dengue overview: An updated systemic review. *Journal of Infection and Public Health*, 16(10), 1625-1642. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2023.08.001>

Kularatne, S. A., & Dalugama, C. (2022). Dengue infection: Global importance, immunopathology and management. *Clinical Medicine*, 22(1), 9. <https://doi.org/10.7861/clinmed.2021-0791>

Leowattana, W., & Leowattana, T. (2021). Dengue hemorrhagic fever and the liver. *World Journal of Hepatology*, 13(12), 1968. <https://doi.org/10.4254/wjh.v13.i12.1968>

- Luangtrakool, P., Vejbaesya, S., Luangtrakool, K., Ngamhawornwong, S., Apisawes, K., Kalayanarooj, S., Macareo, L. R., Fernandez, S., Jarman, R. G., Collins, R. W. M., Cox, S. T., Srikiatkachorn, A., Rothman, A. L., & Stephens, H. A. F. (2020). Major Histocompatibility Complex Class I Chain–Related A and B (MICA and MICB) Gene, Allele, and Haplotype Associations With Dengue Infections in Ethnic Thais. *The Journal of Infectious Diseases*, 222(5), 840-846. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa134>
- Neto, Z., Martinez, P. A., Hill, S. C., Jandondo, D., Thézé, J., Mirandela, M., Aguiar, R. S., Xavier, J., dos Santos Sebastião, C., Cândido, A. L. M., Vaz, F., Castro, G. R., Paixão, J. P., Loman, N. J., Lemey, P., Pybus, O. G., Vasconcelos, J., Faria, N. R., & de Moraes, J. (2022). Molecular and genomic investigation of an urban outbreak of dengue virus serotype 2 in Angola, 2017–2019. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 16(5), e0010255. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0010255>
- Ngwe Tun, M. M., Muthugala, R., Rajamanthri, L., Nabeshima, T., Buerano, C. C., & Morita, K. (2021). Emergence of Genotype I of Dengue Virus Serotype 3 during a Severe Dengue Epidemic in Sri Lanka in 2017. *Japanese Journal of Infectious Diseases*, 74(5), 443-449. <https://doi.org/10.7883/yoken.JJID.2020.854>
- OMS. (2024). *Dengue y dengue grave*. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/dengue-and-severe-dengue>

- Parveen, S., Riaz, Z., Saeed, S., Ishaque, U., Sultana, M., Faiz, Z., Shafqat, Z., Shabbir, S., Ashraf, S., & Marium, A. (2023). Dengue hemorrhagic fever: A growing global menace. *Journal of Water and Health*, 21(11), 1632-1650. <https://doi.org/10.2166/wh.2023.114>
- Posadas-Mondragón, A., Aguilar-Faisal, J. L., Zuñiga, G., Magaña, J. J., Santiago-Cruz, J. A., Guillén-Salomón, E., Alcántara-Farfán, V., Arellano-Flores, M. L., Salas-Benito, J. S., Neri-Bazán, R. M., Luna-Rojas, L., Avila-Trejo, A. M., & Chávez-Negrete, A. (2020). Association of Genetic Polymorphisms in TLR3, TLR4, TLR7, and TLR8 with the Clinical Forms of Dengue in Patients from Veracruz, Mexico. *Viruses*, 12(11), Article 11. <https://doi.org/10.3390/v12111230>
- Qinglin, L. (2023). *Association of dengue serotypes and its complications: A retrospective cohort study*. 78(3).
- Quang-Tran, K., Hung-Pham, V., Thi-Ngoc, T., Thao-Mai, C., Kieu-Anh Pham, T., Hoang Ngo, T., Bui Thai Nguyen, H., Manh Nguyen, C., Van Duong, H., & Minh Nguyen, P. (2024). Dengue virus serotypes and related factors in children with dengue hemorrhagic fever in Southern Vietnam. *Journal of Infection in Developing Countries*, 18(4), 495-500. <https://doi.org/10.3855/jidc.18900>
- Rahim, R., Hasan, A., Phadungsombat, J., Hasan, N., Ara, N., Biswas, S. M., Nakayama, E. E., Rahman, M., & Shioda, T. (2023). Genetic Analysis of

- Dengue Virus in Severe and Non-Severe Cases in Dhaka, Bangladesh, in 2018–2022. *Viruses*, 15(5), Article 5. <https://doi.org/10.3390/v15051144>
- Sangkaew, S., Ming, D., Boonyasiri, A., Honeyford, K., Kalayanarooj, S., Yacoub, S., Dorigatti, I., & Holmes, A. (2021). Risk predictors of progression to severe disease during the febrile phase of dengue: A systematic review and meta-analysis. *The Lancet. Infectious Diseases*, 21(7), 1014-1026. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30601-0](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30601-0)
- Santos, N., Boschiero, M., & Lima, F. (2024). Dengue outbreaks in Brazil and Latin America: The new and continuing challenges. *International Journal of Infectious Diseases*, 147, 107192. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2024.107192>
- Sirisena, P., Mahilkar, S., Sharma, C., Jain, J., & Sunil, S. (2021). Concurrent dengue infections: Epidemiology & clinical implications. *The Indian Journal of Medical Research*, 154(5), 669-679. https://doi.org/10.4103/ijmr.IJMR_1219_18
- Tatura, S. N. N., Denis, D., Santoso, M. S., Hayati, R. F., Kepel, B. J., Yohan, B., & Sasmono, R. T. (2021). Outbreak of severe dengue associated with DENV-3 in the city of Manado, North Sulawesi, Indonesia. *International Journal of Infectious Diseases*, 106, 185-196. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.03.065>
- Tayal, A., Kabra, S. K., & Lodha, R. (2023). Management of Dengue: An Updated Review. *Indian Journal of Pediatrics*, 90(2), 168-177. <https://doi.org/10.1007/s12098-022-04394-8>

- Tejo, A. M., Hamasaki, D. T., Menezes, L. M., & Ho, Y.-L. (2024). Severe dengue in the intensive care unit. *Journal of Intensive Medicine*, 04(01), 16-33. <https://doi.org/10.1016/j.jointm.2023.07.007>
- Tsai, J.-J., Chang, K., Chen, C.-H., Liao, C.-L., Chen, L.-J., Tsai, Y.-Y., Tsai, C.-Y., Lin, P.-C., Hsu, M.-C., & Liu, L.-T. (2023). Dengue virus serotype did not contribute to clinical severity or mortality in Taiwan's largest dengue outbreak in 2015. *European Journal of Medical Research*, 28(1), 482. <https://doi.org/10.1186/s40001-023-01454-3>
- Tsheten, T., Clements, A. C. A., Gray, D. J., Adhikary, R. K., Furuya-Kanamori, L., & Wangdi, K. (2021). Clinical predictors of severe dengue: A systematic review and meta-analysis. *Infectious Diseases of Poverty*, 10, 123. <https://doi.org/10.1186/s40249-021-00908-2>
- Verma, P., Baskey, U., Choudhury, K. R., Dutta, S., Bakshi, S., Das, R., Mondal, P., Bhaduri, S., Majhi, D., Dutta, S., & Sadhukhan, P. C. (2023). Changing pattern of circulating dengue serotypes in the endemic region: An alarming risk to the healthcare system during the pandemic. *Journal of Infection and Public Health*, 16(12), 2046-2057. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2023.10.014>
- Wang, W.-H., Urbina, A. N., Chang, M. R., Assavalapsakul, W., Lu, P.-L., Chen, Y.-H., & Wang, S.-F. (2020). Dengue hemorrhagic fever – A systemic literature review of current perspectives on pathogenesis, prevention and control. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*, 53(6), 963-978. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2020.03.007>

- Wong, J. M., Adams, L. E., Durbin, A. P., Muñoz-Jordán, J. L., Poehling, K. A.,
Sánchez-González, L. M., Volkman, H. R., & Paz-Bailey, G. (2022). Dengue:
A Growing Problem With New Interventions. *Pediatrics*, 149(6),
e2021055522. <https://doi.org/10.1542/peds.2021-055522>
- Yuan, K., Chen, Y., Zhong, M., Lin, Y., & Liu, L. (2022). Risk and predictive factors
for severe dengue infection: A systematic review and meta-analysis. *PLoS*
ONE, 17(4), e0267186. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0267186>