

Algunas consideraciones generales clínicas epidemiológicas del dengue

Some general considerations epidemiological clinical dengue

Algumas considerações gerais epidemiológico da doença clínica

Dr. Xavier A. Basurto-Zambrano

xbasurtoz@hotmail.com

Universidad Laica Eloy Alfaro de Manabí, Manta, Ecuador

Recibido: 10 de diciembre de 2015

Aceptado: 24 de febrero de 2016

Resumen

El virus del dengue en humanos causa una enfermedad de espectro variable, que va desde una forma inaparente y febril menor, hasta una severa y fatal enfermedad hemorrágica. La infección puede ocurrir por cualquiera de los cuatro serotipos causando una presentación clínica similar que puede variar en severidad, dependiendo de los factores de riesgo. En áreas donde el dengue es endémico, la enfermedad clínica es inespecífica. En el Ecuador el dengue representa un prioritario y creciente problema de salud pública en el contexto de las enfermedades transmitidas por vectores, mostrando un comportamiento endemo-epidémico desde su aparición a finales de 1988; año a partir del cual, de manera progresiva y en concordancia con la dispersión del vector y la circulación de nuevos serotipos virales, se han registrado varios ciclos epidémicos. El único método para controlar o prevenir la transmisión del virus del dengue consiste en luchar contra los mosquitos vectores. Esta revisión de la bibliografía médica al respecto, persigue brindar mayor información a todos los facultativos sobre tan importante asunto en materia de salud.

Palabras clave: dengue, virus, factor de riesgo, prevención.

Abstract

Dengue virus in humans causes a disease spectrum variable, ranging from an inapparent, feverish form minor to severe and fatal hemorrhagic disease. The infection can occur for any of the four serotypes causing a similar clinical presentation may vary in severity, depending on risk factors. In areas where dengue is endemic, clinical disease is nonspecific. Dengue in Ecuador is a priority and growing public health problem in the context of vector-borne diseases, showing an endemoepidemic behavior since its inception in late 1988; year from which, progressively and in accordance with the scattering vector and circulation of new viral serotypes, so there have been several epidemic cycles. The only method of controlling or preventing the transmission of dengue virus is to combat the vector mosquitoes. This review of the medical literature on the subject, aims to provide more information to all physicians on such an important issue in health

Key words: dengue virus, risk factors, prevention.

Resumo

O vírus da dengue em humanos provoca uma variável espectro da doença, que vão desde um inaparente, febril forma menor de doença hemorrágica grave e fatal. A infecção pode ocorrer por qualquer um dos quatro serotipos causando uma apresentação clínica semelhante pode variar em gravidade, dependendo de factores de risco. Em áreas onde a dengue é endêmica, a doença clínica é inespecífica. Dengue no Equador é uma prioridade e crescente problema de saúde pública no contexto de doenças transmitidas por vetores, mostrando um comportamento endemo-epidêmicos desde o seu início no final de 1988; ano a partir do qual, progressivamente e em conformidade com o vector de espalhamento e a circulação de novos serotipos virais, de modo que tem havido vários ciclos epidémicas. O único método de controlar ou prevenir a transmissão do vírus da dengue é combater os mosquitos vetores. Esta revisão da literatura médica sobre o assunto, tem como objetivo fornecer mais informações para todos os médicos sobre uma questão tão importante na saúde.

Palavras chave: vírus da dengue, fatores de risco, prevenção.

Aspecto Histórico

Una enfermedad similar al dengue fue descrita en China en el Siglo III durante la dinastía Chin (aproximadamente 265-420 DC). En los siglos VI y X, correspondientes a la dinastía Tang (610 DC) y durante la dinastía Sung (992 DC), se hicieron reportes de casos similares. La gente de ese tiempo llamaba a la enfermedad “agua venenosa” debido a la asociación de fuentes fluviales e insectos voladores. La descripción clínica incluía fiebre, exantema, artralgias, mialgias y manifestaciones

hemorrágicas. Luego de casi siete siglos, aparecieron casos similares en las Guyanas Francesas y Panamá, en los años 1635 y 1699 respectivamente. Un siglo después surgieron varios casos en el Cairo, Filadelfia, Sevilla y muchas otras ciudades. Se sugirió entonces sobre la posibilidad de una pandemia, dándose el primer registro histórico de la diseminación de una enfermedad similar al dengue en 1788. Interesantemente, ésta coincidió con el auge de la navegación comercial. Una segunda pandemia se dio desde África hasta la India y de Oceanía a las Américas, desde 1823 hasta 1916.(Durán C A 2010).

Desde finales del siglo pasado, el mundo ha enfrentado el surgimiento y resurgimiento de muchas enfermedades infecciosas, entre las que el dengue constituye una de las de mayor importancia en términos de morbilidad y mortalidad. (HOYOS RIVERA, A 2007)

Etiología

El dengue es una enfermedad viral producida por el virus del dengue (serotipos 1, 2, 3 y 4) perteneciente al género *Flavivirus*. Los 4 serotipos producen el dengue clínico y sus posibles complicaciones, el dengue hemorrágico y el síndrome de shock del dengue. (Dengue. Epidemiología y situación mundial. 2012).

Respuesta del huésped, frente al virus

La inmunidad que deja la infección por cada serotipo viral es duradera, probablemente de pro vida y se expresa por la presencia de anticuerpos (Ac) neutralizantes hemotípicos. No existe inmunidad cruzada de serotipos, excepto durante las primeras semanas o meses después de la infección. Sin embargo, cuando una persona tiene su neutralizantes contra uno de los virus del dengue y es infectado por otro serotipo viral se produce una respuesta infrecuente, casi exclusiva de la infección por dengue: una amplificación dependiente de anticuerpos (ADA) que se traduce en una elevada replicación viral y aumento de la viremia, lo cual condiciona y favorece el desarrollo la forma grave de la enfermedad. (Halstead, 2002). ((Martínez T, E. 2008).

Casi la mitad de la población mundial está en riesgo de sufrir esta infección por habitar en áreas tropicales y subtropicales, así como más de 400 millones de viajeros de Europa y Norteamérica que cada año cruzan las fronteras y regresan a sus países procedentes de Asia, África y América Latina (Wichmann et al., 2007). La prevalencia mundial del dengue se ha incrementado dramáticamente en los últimos años. Se calculan 50 millones de infecciones por año, medio millón de hospitalizados y más de 25 000 muertes. Alrededor de 100 países han reportado, casos de dengue y/u dengue

hemorrágico y más de 60 lo hacen regularmente todos los años , por lo cual la Organización Mundial de la Salud (OMS) lo considera uno de principales problemas de salud de la humanidad, además de que produce gran afectación social y económica. En la región de las Américas se ha producido un incremento progresivo de casos de dengue durante las tres últimas décadas, habiéndose extendido la enfermedad casi a la totalidad de los países. (Martínez T, E. 2008)

Para que en una ciudad, región o país se produzca transmisión de la enfermedad tienen que estar presente de forma simultánea: el virus, el vector y el huésped susceptible. El huésped cuando está infectado y se encuentra en fase de viremia (de cinco a siete días) constituye el reservorio de la enfermedad. Todos los vectores conocidos que puedan transmitir los cuatro serotipos del virus del dengue pertenecen al género *Aedes*, de los cuales el *Aedes aegypti* es el más importante. Esta especie acompaña al ser humano dentro de la vivienda y en sus alrededores, pues la hembra prefiere la sangre humana y pica principalmente durante el día a una o varias personas para procurar cada puesta de huevecillos, lo cual realiza en depósitos naturales o artificiales de agua, hasta que se convierten en larvas, pupas y mosquitos adultos. La otra especie de importancia epidemiológica es el *Aedes albopictus*, importado desde Asia en neumáticos traídos a Estados Unidos y actualmente presente en la mayoría de los países de la Región de las Américas. (Martínez T, E. 2008)

Los virus del dengue solamente son capaces de infectar al hombre y primates superiores si son introducidos por la picada del mosquito-vector. Esta es la única vía de importancia clínico epidemiológica, pues el dengue no se transmite por vía oral, respiratoria ni sexual, como otros virus. No obstante, existe la infrecuente y aun poco documentada transmisión vertical y la recientemente notificada vía transfusional, muy rara, al parecer (Blanco, 2008).

El mosquito *aedes aegypti* vive en hábitats urbanos y se reproduce principalmente en recipientes artificiales. A diferencia de otros mosquitos, este se alimenta durante el día; los periodos en que se intensifican las picaduras son el principio de la mañana y el atardecer, antes de que oscurezca. En cada periodo de alimentación, el mosquito hembra pica a muchas personas. (Dengue y dengue grave. OMS.2016)

Existen macro factores de riesgo determinantes en la transmisión del dengue: ambientales, económicos, políticos y sociales.

Macro factores causantes del dengue: crecimiento poblacional sin precedentes, urbanización no controlada ni planificada, aumento de la pobreza, inadecuado ordenamiento ambiental, movimiento poblacional (migración, turismo), cambio climático.

En el Ecuador el Dengue representa un prioritario y creciente problema de salud pública en el contexto de las enfermedades transmitidas por vectores, mostrando un comportamiento endemo-epidémico desde su aparición a finales de 1988; año a partir del cual, de manera progresiva y en concordancia con la dispersión del vector y la circulación de nuevos serotipos virales, se han registrado varios ciclos epidémicos. La persistencia de la transmisión de la enfermedad está asociada a determinantes sociales, económicos, ambientales y culturales que en mayor o menor magnitud están presentes en aproximadamente el 70% de la extensión territorial del país, donde se estima habitan 8'220.000 habitantes que están en riesgo de enfermar por esta patología.(Boletín epidemiológico No. 39 de la situación de Dengue en el Ecuador 2013).

Fisiopatología

Existen diversas teorías patogénicas para explicar las formas graves del dengue. Según la teoría secuencial, una segunda infección producida por otro serotipo produce una amplificación de la infección mediada por anticuerpos con una gran replicación viral y aumento de la viremia, lo cual determina la gravedad de la enfermedad. Otras teorías consideran que las diferencias en la patogenicidad de las cepas virales explican las formas graves del dengue. En la práctica, en una misma epidemia de dengue coexisten factores del huésped y factores del virus, así como factores epidemiológicos o ambientales. (Martínez T, E. 2008).

Cuando el virus es introducido en la piel, la primera célula diana es la célula dendrítica presente en la epidermis, principalmente las células de Langerhans, que se activan y presentan el virus al linfocito T., de igual manera, los virus que invadieron la sangre son identificados por los monocitos y células endoteliales, que también cumplen la función presentadora. Los primeros linfocitos en activarse son los CD4 y posteriormente los CD8, con liberación de citoquinas. (Martínez T, E. 2008).

La respuesta inmunológica del huésped puede ser protectora (y conducir a la curación) o patogénica expresada por una "disregulación" que se caracteriza por una producción excesiva de citoquinas, así como cambio de la respuesta tipo TH1 a TH2 e inversión del índice CD4 / CD8. El derrame excesivo de citoquinas produce un aumento de la permeabilidad vascular que se traduce en una extravasación de plasma, que es la alteración fisiopatológica fundamental del dengue, mediante la cual se escapa agua y proteínas hacia el espacio extravascular y se produce la hemoconcentración y a veces choque hipovolémico (Martínez T, E. 2008).

La infección viral induce apoptosis de linfocitos T. en los primeros días de la infección que de acuerdo a su intensidad puede influir favorablemente en la desaparición del virus o puede provocar la lisis de grandes cantidades de esas células y disminuir transitoriamente la competencia inmunológica del paciente, así como provocar daños en otras células y tejidos del huésped, tales como los endotelios, hepatocitos, miocardiocitos, neuronas, células tubulares renales, y otras, lo cual podría explicar la afectación de muchos órganos durante esta infección. La trombocitopenia se produce por destrucción de plaquetas en sangre periférica por un mecanismo inmuno-mediado. Los sangramientos durante el dengue no están en relación directa con la intensidad de la trombocitopenia, pues se producen por un conjunto de factores. Las causas de los sangramientos en el dengue son múltiples incluidos los vasculares y algunas alteraciones de la coagulación por acción cruzada de algunos anticuerpos antivirales contra el plasminógeno y otras proteínas, así como un desbalance entre los mecanismos de la coagulación y los de la fibrinólisis. (Martínez T, E. 2008)

Formas clínica.

La enfermedad puede presentarse bajo tres formas clínicas:

1.- Fiebre del dengue. Es la forma más frecuente y menos grave. Comienza de modo repentino, con fiebre alta (40-41° C) que dura generalmente entre 3 y 5 días, acompañada de fuerte cefalea, mialgias muy intensas, artralgias, dolor retroorbitario, linfadenopatía y erupción maculopapular cuando comienza la defervescencia. Puede asociar fenómenos hemorrágicos de poca intensidad (petequias, epistaxis, gingivorragia...). La recuperación puede asociar fatiga y síntomas depresivos que se prolonguen durante meses.

2.- Fiebre hemorrágica del dengue. Aparece fiebre y malestar intenso, seguida de trombocitopenia y aumento de la permeabilidad vascular, con las consecuentes manifestaciones hemorrágicas a diversos niveles.

3.- Síndrome del choque o shock del dengue. Realmente es una complicación de las formas anteriores, constituyendo la forma más grave de dengue hemorrágico. Asocia las manifestaciones de los cuadros anteriores con un cuadro de shock con hipotensión grave. Sin un tratamiento de soporte adecuado presenta una letalidad superior al 20%, pero con él baja al 1% o menos. Se da en una pequeña proporción de todos los casos de dengue. (Dengue. Epidemiología y situación mundial. 2016).

Generalmente la primera manifestación clínica es la fiebre de intensidad variable, aunque puede ser antecedida por diversos pródromos. La fiebre se asocia a cefalea y vómitos, así como dolores en el

cuerpo que es el cuadro de "dengue clásico" mejor llamada fiebre dengue (FD). En los niños, es frecuente que la fiebre sea la única manifestación clínica o que la fiebre este asociada a síntomas digestivos bastante inespecíficos. La fiebre puede durar de 2 a 7 días y asociarse a trastornos del gusto bastante característicos. Puede haber enrojecimiento de la faringe aunque otros síntomas y signos del aparato respiratorio no son frecuentes ni importantes. Puede existir dolor abdominal discreto y diarreas, esto último más frecuente en los pacientes menores de dos años y en los adultos.

Diagnóstico del dengue

Lo más importante para poder hacer un diagnóstico de dengue es la clínica del paciente, interrogarle sobre viajes a zonas endémicas y exposición a picaduras de insectos. También es fundamental descartar otras enfermedades tropicales, principalmente la malaria o paludismo. (Talise M, 2014)

Una prueba que se utiliza en ocasiones para evaluar a los pacientes con sospecha de dengue es la prueba del lazo o prueba del torniquete, que mide de manera indirecta la fragilidad de los pequeños vasos sanguíneos (capilares). Consiste en colocar en el antebrazo del paciente un torniquete o el manguito del tensiómetro a una presión media durante cinco minutos, si transcurrido este tiempo el paciente tiene más de 30 puntitos rojos (petequias) alrededor de la zona de presión se considera una prueba positiva y puede ayudar al médico a confirmar la sospecha de dengue. (Talise M, 2014)

Inicialmente se suele hacer un análisis de sangre llamado hemograma para ver los glóbulos blancos, los glóbulos rojos y las plaquetas. En los pacientes con dengue es característico ver una disminución de los glóbulos blancos (leucopenia) y de las plaquetas (trombopenia). También es importante determinar el hematocrito, que es el porcentaje del volumen de la sangre que está compuesta por glóbulos rojos. Si el hematocrito se eleva se llama hemoconcentración, que es un signo de deshidratación del paciente y de salida de líquidos de los vasos por aumento de permeabilidad de los capilares, lo que puede ser indicativo del inicio del dengue hemorrágico. En el análisis de sangre también se puede ver una elevación de las enzimas hepáticas conocidas como transaminasas y, especialmente en el dengue hemorrágico, una alteración en las pruebas de la coagulación de la sangre. (Talise M, 2014).

Entre el día 1 y 5 de la aparición de los síntomas, se pueden realizar dos tipos de pruebas para detectar el virus circulando por la sangre. En primer lugar, se puede diagnosticar el dengue mediante un test rápido que detecta antígenos del virus en la sangre. El resultado se tiene en menos de una hora. Sin embargo, esta prueba sólo suele estar disponible en centros especializados. También se

puede detectar el material genético del virus, pero es una prueba cara y poco accesible en la práctica clínica habitual. (Talise M, 2014).

Habitualmente se realizan los llamados test de serología, que miden en el suero del paciente los anticuerpos dirigidos frente al virus del dengue. El resultado suele ser positivo tras los primeros 3-5 días del inicio de la fiebre. Se pueden realizar los anticuerpos del tipo IgM que se forman en la fase aguda de la infección, por lo que son muy útiles para el diagnóstico, y anticuerpos del tipo IgG, que se forman en la fase de convalecencia, y que pueden diagnosticar la enfermedad una vez pasada. (Talise M, 2014)

Prestación de servicio clínico

La reducción de la mortalidad del dengue requiere un proceso organizado que garantice el reconocimiento temprano de la enfermedad y su manejo y remisión del caso cuando sea necesario. El componente clave del proceso es la prestación de buenos servicios clínicos en todos los niveles de atención sanitaria, desde el nivel primario hasta el terciario. (Dengue guías para el diagnóstico, tratamiento, prevención y Control. 2009).

Las actividades del primer nivel de atención se deben enfocar en: reconocer que el paciente febril puede tener dengue; notificar en forma temprana a las autoridades de salud pública que el paciente es un caso sospechoso de dengue; atender a los pacientes en la fase febril temprana del dengue; reconocer la etapa temprana de extravasación de plasma o fase crítica e iniciar el reemplazo hidroelectrolítico; reconocer a los pacientes con signos de alarma que deben ser remitidos para hospitalización o terapia de líquidos intravenosos a un establecimiento sanitario de atención secundaria, reconocer y manejar inmediata y adecuadamente la extravasación grave de plasma y choque, el sangrado masivo y el deterioro agudo de órganos. (Dengue guías para el diagnóstico, tratamiento, prevención y Control. 2009).

En los niveles de atención primaria y secundaria, los establecimientos de atención de la salud son los responsables de la evaluación y tratamiento según el triage de las urgencias o casos ambulatorios. (Dengue guías para el diagnóstico, tratamiento, prevención y Control. 2009)

En la detección y manejo del dengue, se necesita contar con una gama de recursos para la prestación de buenos servicios clínicos en todos los niveles. Los recursos incluyen: recurso humanos capacitados, área especial, recurso de laboratorio, elemento de consumo, banco de sangre, comunicación. (Dengue guías para el diagnóstico, tratamiento, prevención y Control. 2009)

Complicaciones y formas graves e inusuales de dengue

El choque por dengue está presente en la inmensa mayoría de los enfermos que agravan y fallecen, como causa directa de muerte o dando paso a complicaciones tales como: hemorragias masivas, coagulación intravascular diseminada, edema pulmonar no cardiogénico, fallo múltiple de órganos (síndrome de hipoperfusión-reperfusión). Más que complicaciones del dengue se trata de complicaciones del choque prolongado o recurrente. Prevenir el choque o tratarlo precoz y efectivamente significa prevenir las demás complicaciones de la FHD y evitar la muerte.

En los enfermos con dengue es frecuente que exista alguna afectación hepática, generalmente recuperable. También puede existir alguna afectación miocárdica – particularmente en adultos –, con poca expresión electrocardiográfica. Con menor frecuencia ocurre la afectación renal y neurológica. No obstante, algunos enfermos de dengue pueden manifestar especial afectación de un órgano o sistema por lo que se les han llamado "formas clínicas de dengue a predominio visceral" en ocasiones asociadas a extrema gravedad y muerte. Por su relativa poca frecuencia también se les ha llamado "formas atípicas de dengue", a veces asociadas a una determinada predisposición individual u otra enfermedad previa o coexistente (infecciosa o no infecciosa). Durante una epidemia es posible que se presente alguno de estos casos: hepatitis o hepatopatía, conducente a fallo hepático agudo, encefalitis o encefalopatía, expresada frecuentemente en afectación de la conciencia (coma) a veces también con convulsiones, miocarditis o miocardiopatía, manifestada en hipocontractilidad miocárdica con disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo y posible fallo cardíaco, así como nefritis o nefropatía que puede ser causa de fallo renal agudo o puede afectar selectivamente a la función de reabsorción propia del tubuli renal distal y de esa manera contribuir al aumento de líquido del espacio extravascular. (Martínez T, E. 2008)

Tratamiento

No hay tratamiento específico para el dengue. En caso de dengue grave, la asistencia prestada por médicos y enfermeras que tienen experiencia con los efectos y la evolución de la enfermedad puede salvar vidas y reducir las tasas de mortalidad de más del 20% a menos del 1%. Es decisivo mantener el volumen de los líquidos corporales. (Dengue y dengue grave. 2016. OMS.)

Inmunización

Entre finales de 2015 y principios de 2016 se aprobó en varios países el uso de la primera vacuna contra el dengue - Dengvaxia (CYD-TDV), de Sanofi Pasteur -en personas de 9 a 45 años residentes en zonas endémicas. (Dengue y dengue grave. 2016. OMS.)

La OMS recomienda que los países consideren la posibilidad de introducir la vacuna CYD-TDV contra el dengue solo en entornos geográficos (nacionales o subnacionales) en los que los datos epidemiológicos indiquen que hay una gran carga de enfermedad. (Dengue y dengue grave. 2016. OMS.)

Hay en fase de desarrollo otras vacunas tetravalentes con virus vivos atenuados que se están estudiando en ensayos clínicos de fase III, y otras vacunas candidatas (basadas en subunidades, DNA o virus purificados inactivados) en fases menos avanzadas de su desarrollo clínico. La OMS ofrece asesoramiento y orientaciones técnicas a los países y a los asociados privados para respaldar la investigación y la evaluación de las vacunas. (Dengue y dengue grave. 2016. OMS.)

Prevención y control

Hoy por hoy, el único método para controlar o prevenir la transmisión del virus del dengue consiste en luchar contra los mosquitos vectores:

Evitar que los mosquitos encuentren lugares donde depositar sus huevecillos aplicando el ordenamiento y la modificación del medio ambiente.

Eliminar correctamente los desechos sólidos y los posibles hábitats artificiales; cubrir, vaciar y limpiar cada semana los recipientes donde se almacena agua para uso doméstico.

Aplicar insecticidas adecuados a los recipientes en que se almacena agua a la intemperie.

Utilizar protección personal en el hogar, como mosquiteros en las ventanas, usar ropa de manga larga, materiales tratados con insecticidas, espirales y vaporizadores.

Mejorar la participación y movilización comunitarias para lograr el control constante del vector.

Durante los brotes epidémicos, las medidas de lucha antivectorial de emergencia pueden incluir la aplicación de insecticidas mediante el rociamiento.

Se debe vigilar activamente los vectores para determinar la eficacia de las medidas de control.

Se requiere de educación sanitaria a la población y reordenamiento ambiental, con participación comunitaria y multisectorial. (Dengue y dengue grave. 2016. OMS).

El dengue constituye, sin lugar a dudas, la enfermedad viral transmitida por vectores más extendida en el mundo, y resulta uno de los principales desafíos a los que han de enfrentarse las instituciones sanitarias en el presente siglo.

Referencias bibliográficas

BLANCO, C. Dengue and Chikungunya viruses in blood donations: risks to the blood supply? *Transfusin*, v.48, p.1279-81, 2008.

Boletín epidemiológico No. 39 de la situación de Dengue en el Ecuador [sitio web]. 2013. Ministerio de salud pública. [consulta 8 octubre 2016], Disponible en : <http://www.salud.gob.ec/boletin-epidemiologico-del-dengue-en-el-ecuador/>

DURÁN C A , LANZA T M , PLATA J A . 2010. Fisiopatología y Diagnóstico del dengue. Disponible en : <http://cidbimena.desastres.hn/RMH/pdf/2010/pdf/Vol78-3-2010-8.pdf>

Dengue. Epidemiología y situación mundial. [sitio web]. 2012. Asociación de Médicos de Sanidad Exterior (A.M.S.E) [consulta 8 octubre 2016], Disponible en : http://sameens.dia.uned.es/Trabajos13/Trab_Publicos/Trab_8/Melero_Alcibar_8/dengue-epidemiologia-y-situacion-mundial.pdf

Dengue. Epidemiología y situación mundial. [sitio web]. 2016. Asociación de Médicos de Sanidad Exterior (A.M.S.E). [consulta 8 octubre 2016], Disponible en: http://www.hp?option=com_content&view=article&id=86:dengue-epidemiologia-y-situacion-mundial&catid=42:inf-epidemiologica&Itemid=50

Dengue guías para el diagnóstico, tratamiento, prevención y Control [sitio web]. 2009. OMS . ISSN 978-99954-792-1-3. [consulta 8 octubre 2016] Disponible en : http://www.who.int/topics/dengue/9789995479213_spa.pdf

Dengue y dengue grave. [sitio web]. 2016. OMS [consulta 8 octubre 2016] Disponible en : <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs117/es/>

HALSTEAD, Scott B. 2002. Dengue hemorrhagic fever: two infections and antibody dependent enhancement, a brief history and personal memoir. *Rev Cubana Med Trop*, 54, (3) , pp. 171-179 . Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0375-07602002000300002&lng=es&nrm=iso. ISSN 1561-3054.

HOYOS RIVERA, Antulio , PEREZ RODRIGUEZ, Antonio. Prevalencia de infección reciente por dengue en San Mateo, Anzoategui, Venezuela, 2007- 2008. Rev Cubana Hig Epidemiol 50, (1) pp. 25-28 . ISSN 1561-3003. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-30032012000100004&lng=es&nrm=iso>..

MARTINEZ TORRES, Eric. Dengue. 2008. Estud. Av 22, .(64) pp.33-52. ISSN 0103-4014. Disponible en : <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-40142008000300004&lng=en&nrm=iso>. .

Talise M Dengue. Salud al dia. [sitio web] 2014. [consulta 8 octubre 2016] Disponible en : <http://www.webconsultas.com/salud-al-dia/dengue/diagnostico-del-dengue-6765>.

WICHMANN, O. et al. Severe dengue virus infection in travelers: risk factors and laboratory indicators. J. Infect. Dis., .195, p.1089-96, 2007