

# Control vectorial del dengue. Epidemiología

## (Vector control of dengue. Epidemiology)

Gisela Eduarda Feria Díaz\*<sup>1</sup>, Carlos Alberto Leyva Proenza<sup>1</sup>, Berlis Gómez Leyva<sup>1</sup>,  
Daniel Díaz Feria<sup>2</sup>

(1)Carrera de Medicina, Facultad de Salud Pública, Escuela Superior Politécnica de Chimborazo, Riobamba, Ecuador

(2)Escuela de Diseño Gráfico, Facultad de Informática y Electrónica, Escuela Superior Politécnica de Chimborazo,  
Riobamba – Ecuador

\*Correspondencia: Dra. Gisela Eduarda Feria Díaz, Carrera de Medicina, Facultad de Salud Pública, Escuela Superior  
Politécnica de Chimborazo, Panamericana Sur Km 1 ½, Riobamba, Ecuador, EC060155, e-mail: gferiadiaz@yahoo.com

### RESUMEN

**Introducción:** el dengue es una enfermedad viral de carácter endémico- epidémico, causada por el virus del dengue. Se transmite al humano a través de la picadura del mosquito del género *Aedes* principalmente el *Aedes aegypti*. Presenta una elevada morbilidad y mortalidad, la que se encuentra en ascenso en el área de las Américas. **Objetivo:** promover la actualización médica acerca de la situación del virus del dengue en la población. **Resultados:** se resumen los elementos clínicos fundamentales de la enfermedad, la epidemiología, el agente causal, el huésped susceptible, la vía de transmisión, la fisiopatología, el diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad y los elementos fundamentales de la revisión. **Metodología:** se realizó una revisión bibliográfica narrativa sobre el virus dengue, su control biológico y aspectos epidemiológicos, basada en artículos científicos de los últimos cinco años. **Discusión:** se reporta una alta mortalidad y pérdidas económicas por la enfermedad. Se encontró consenso en los mecanismos fisiopatológicos. Las formas clínicas de presentación son uniformes entre los diferentes autores. Se ha encontrado variabilidad genética en el vector transmisor del dengue, que lo hace más resistente a los insecticidas y medidas de control biológico. **Conclusiones:** el dengue tiene una distribución amplia; presentándose en más de 100 países. Causa una alta morbimortalidad y cuantiosos daños económicos. No existe vacuna alguna contra esta enfermedad, por lo que prima el cumplimiento de las medidas preventivas en el control del vector y la voluntad política de los gobiernos para el control de la enfermedad.

**Palabras Clave:** dengue, mosquito, vector, fiebre del dengue, *Aedes*.

### ABSTRACT

**Introduction:** dengue is a viral disease of endemic-epidemic nature, caused by the dengue virus. It is transmitted to humans through the bite of the *Aedes* genus mosquito, mainly *Aedes aegypti*. It presents a high morbidity and mortality, which is on the rise in the Americas area. **Objective:** to promote the medical update about the situation of the dengue virus in the population. **Methodology:** a narrative bibliographic review was made on the dengue virus, its biological control and epidemiological aspects, based on scientific articles of the last five years. **Discussion:** the basic clinical elements of the disease, the epidemiology, the causal agent, the susceptible host, the route of transmission, the physiopathology, the diagnosis and treatment of the disease and the fundamental elements of the review are summarized. Discussion: High mortality and economic losses due to the disease are reported. Consensus was found in the physiopathological mechanisms. The clinical forms of presentation are uniform among the different authors. Genetic variability has been found in the vector transmitter of dengue, which makes it more resistant to insecticides and biological control measures. **Conclusions:** dengue has a wide distribution; appearing in more than 100 countries. It causes a high morbidity and mortality and considerable economic damages. There is no vaccine against this disease, so priority is given to compliance with preventive measures in the control of the vector and the political will of governments to control the disease.

**Key words:** dengue, mosquito, vector, dengue fever, *Aedes*.

## 1. Introducción

El dengue es una de las enfermedades virales con mayor prevalencia entre las transmitidas por artrópodos. Se estima que aproximadamente del 30 al 54.7 por ciento de la población del planeta (3.9 mil millones) tienen riesgo de infectarse, por lo que se considera un importante problema de salud mundial (1). La infección se produce a través de la picadura del mosquito *Aedes* hembra, principalmente el *Aedes aegypti* y con menor frecuencia el *Aedes albopictus* (2), lo que hace necesario su prevención a través del control del vector (3).

Desde la antigüedad se habla de enfermedades que probablemente se relacionan con la infección por el virus del dengue. Existen referencias descritas en una enciclopedia médica china de la dinastía Chin (265 a 420). A partir de este momento hasta nuestros días son muchos los casos y epidemias que han sucedido a nivel mundial, lo cual ha provocado serias consecuencias como una elevada morbilidad y mortalidad. Las afectaciones no sólo han sido a la salud sino también en la economía de muchos países (2,4).

Cada año se estima que se producen cerca de 390 millones de infecciones por dengue (5), aunque su incidencia estadísticamente continúa siendo incierta debido a que el número real de casos no es notificado adecuadamente y muchos casos cursan de forma subclínica. Actualmente la infección es endémica en determinados países de América, África, Asia y el Mediterráneo Oriental, así como el Pacífico Occidental. En 2013, se notificaron más de 2 millones de casos exclusivamente en la Región de las Américas según la OPS/OMS, la mayoría diagnosticados y clasificados como dengue grave y ocasionaron miles de defunciones (6).

El dengue constituye un importante problema de salud a nivel global, regional, y en nuestro medio en particular. El objetivo principal de nuestra investigación es: promover la actualización del conocimiento médico sobre esta enfermedad, su situación epidemiológica, las variables que contribuyen al endemismo, y los factores que intervienen en la morbilidad y mortalidad de la enfermedad. De esta forma responder a la pregunta: ¿Cuáles son las características clínico-epidemiológicas del den-

gue y el comportamiento a nivel internacional, regional y local, según la evidencia disponible en la bibliografía biomédica de los últimos 5 años?

## 2. Metodología

Se realizó una revisión bibliográfica no sistemática de tipo narrativo con referencias actualizadas identificadas en la literatura médica que abordan el tema del dengue, patología que presenta una elevada incidencia a nivel mundial y una reemergencia en la zona de las Américas.

En el mes de marzo de 2019, usando un límite temporal restringido a los últimos 10 años, se realizó una búsqueda bibliográfica en PubMed y ScienceDirect. Para la búsqueda en PubMed las palabras claves empleadas y provenientes del tesoro de términos médicos de Medline MeSH (Medical Subject Headings) fueron: "Dengue", "Severe Dengue", "Mosquito Vectors", "Aedes". Para la búsqueda en ScienceDirect se emplearon las palabras claves "dengue" y "severe dengue" combinado a los descriptores: mortalidad (mortality), epidemiología (epidemiology) combinados por el operador Booleano "AND", limitado a artículos de revisión, artículos de investigación y reportes de casos, organizados por relevancia. Para el manejo del registro de referencias se utilizó el software de gestión bibliográfica Mendeley. Los artículos duplicados se identificaron y unificaron. Se revisaron los resúmenes de los artículos identificados y se excluyeron los que no cumplían con los criterios: corresponder al tema abordado, ser un artículo relevante, tener acceso libre al artículo original, ser artículos de buena calidad metodológica. Algunos artículos incluidos en la revisión no cumplen con el criterio de límite temporal de 5 años por ser referencias imprescindibles del estado del arte del tema tratado en esta investigación y ser citados por la mayoría de los autores.

## 3. Resultados

Se identificó un total de 5613 referencias del periodo 2014-2018. Se consiguió el acceso libre o mediante una cuenta institucional a un total de 1437 artículos. El gestor de bibliografía empleado detectó un total de 479 referencias duplicadas. Al revisar los artículos teniendo en cuenta los criterios de inclusión y exclusión planteados, arrojaron 248 que no corresponden

al tema tratado, 356 no son relevantes, 156 no tienen una calidad metodológica aceptable. Del total de referencias por su relevancias se seleccionó 26 que se encuentran en el periodo temporal, de estas 17 son artículos de revisión (sistemáticas, metanálisis o revisiones narrativas), 6 son artículos de investigación relacionados con el tema, 3 son presentaciones de casos clínicos y un total de 6 artículos constituyen referencias imprescindibles del estado del arte y el periodo temporal de las mismas va desde 2007 hasta 2013.

#### 4. Discusión

##### 4.1. Historia del Dengue

El origen del término dengue se le atribuye a la palabra Kadinga pepo de la lengua africana Swahili, que se considera pasó desde África al caribe en la segunda década del siglo XIX, anteriormente se encuentra documentado el uso del término dengue en España en el año 1801 para describir una enfermedad febril aguda que cursaba con dolores articulares, hemorragia e ictericia, lo que indica el origen español de la palabra dengue (7,8).

El dengue ha existido durante siglos. Los primeros escritos registrados que describen una enfermedad con una sintomatología similar al dengue se encuentran en una enciclopedia publicada por la dinastía Chin (265–420 d.C.) donde lo asocian a la presencia de aguas contaminadas por insectos voladores, lo cual luego de su picadura causaban fiebres elevadas (7,9,10).

Las epidemias que se parecían al dengue, con un curso y propagación similares de la enfermedad, se reportaron ya en 1635 y 1699 en las Indias Occidentales y América Central, respectivamente. Una gran epidemia ocurrió en Filadelfia en 1780 y las epidemias se volvieron comunes en los Estados Unidos a principios del siglo 20 (7,9,10).

En 1779 se aborda el primer caso diagnosticado por el científico Benjamín Rush, quien lo denomina como «fiebre rompe huesos» debido a los síntomas tales como mialgias y artralgias (6,7,10).

La transmisión por el mosquito *Aedes* fue con-

firmada en 1906. En el siglo XX y principios del XXI, el dengue se ha convertido en la segunda enfermedad más frecuente de las transmitidas por artrópodos, y que afectan a los seres humanos (6,10).

##### 4.2. Agente causal

Existen 4 serotipos del virus denominados DENV 1, DENV 2, DENV 3 Y DENV 4. Este virus pertenece a los Arbovirus, familia de los Flaviviridae, género Flavivirus. Tiene forma esférica y mide entre 30 y 50 nanómetros. Presenta un recubrimiento proteico. El genoma se encuentra en la nucleocápside circular, y entre estas estructuras existe una bicapa lipídica que es formada por lípidos extraídos de la membrana celular de la célula huésped. Presenta cadena de ARN lineal y gran variabilidad. Se inactiva con el calor, desecación y algunos desinfectantes. El reservorio es el hombre y algunos animales. La puerta de Entrada y de salida es a través de la piel. El mecanismo de transmisión es la picadura de un mosquito *Aedes Aegypti* infectado y la susceptibilidad del huésped es universal, más frecuente en niños y pacientes con inmunodeficiencia (3,11)

##### 4.3. Factores que influyen en la transmisión del dengue

Entre los factores que influyen en la transmisión del dengue podemos mencionar: el incremento en la urbanización de manera irregular, el no control adecuado de los residuales, la falta de control anti vectorial, la no existencia de programas preventivos de control de la transmisión de la enfermedad y el incremento en los viajes en avión que se considera un mecanismo óptimo para el transporte de los vectores portadores del virus (12) .

##### 4.4. Cadena Infecciosa del Dengue

*Ocurre debido a la interrelación entre los diferentes componentes de la cadena epidemiológica, siendo el medio ambiente quien juega un papel importante en la transmisión debido a que tanto el agente, como el huésped están dentro del medio (13–15).*

#### 4.5. *Huésped susceptible*

Lo constituye el hombre sano donde el virus va a penetrar a través de la picadura del mosquito *Aedes*, presentando un periodo de incubación de 4 a 10 días (15).

#### 4.6. *Transmisión del virus*

Las condiciones ambientales favorecen el ciclo biológico del mosquito, fundamentalmente en las zonas tropicales y subtropicales. Los cambios climáticos han favorecido el traslado del vector a otras zonas donde no se reportaban casos de dengue (5,16).

#### 4.7. *Fases del mosquito*

##### 4.7.1. *Fase acuática:*

En esta fase encontramos: el estadio de huevo, aquí la hembra coloca alrededor de 400 huevos en el agua, que eclosionan e inicia el estadio larvario, los huevos que anteriormente fueron depositados por la hembra se transforman en larvas y luego de transcurrir de 2 días a 1 semana comienza el estadio de pupa, en esta fase se antepone a la transformación en mosquito en donde la larva se convierte en pupa y permanece por unos 7 días.(17,18)

##### 4.7.2. *Fase aérea*

En esta fase la pupa se abre y deja salir el mosquito totalmente desarrollado en su estado adulto, tarda alrededor de 5 a 7 días dependiendo de las condiciones de temperatura. Puede vivir entre 1 a 2 meses y la hembra es la única que se alimenta de sangre (17,19,20).

#### 4.8. *Características del ciclo de vida del mosquito*

El mosquito *Aedes Aegypti* es pequeño de 5 mm más o menos, de color negro o café oscuro, con manchas blancas en tórax y patas. Su periodo de descanso transcurre dentro de las viviendas en lugares oscuros y fuera de ella en la sombra, y lugares frescos. Criaderos en la fase acuática: los mosquitos ponen sus huevos en recipientes con agua limpia, acumulada, generalmente alrededor de las viviendas. La fase de huevo dura aproximadamente 2 días. Estos son resistentes y sobreviven a temperaturas tan bajas como 8°C y

también a la sequía; ya que pueden conservarse más de 12 meses sin agua. La fase de larva dura 6 días. La fase de pupa dura 2 días. En total el ciclo evolutivo del mosquito dura 10 días.

#### 4.9. *Fisiopatología*

El humano se contagia por la picadura del mosquito hembra infectada, siendo transmisora del virus durante toda su vida. Tras un periodo de incubación de 4 a 10 días, aparecen los síntomas de la enfermedad: Cefalea, dolor retro ocular, artralgias, mialgias, postración y exantema (21).

#### 4.10. *Manifestaciones Clínicas y Patogenia*

##### 4.10.1. *Fiebre del dengue o dengue clásico*

La infección asintomática y la fiebre indiferenciada son las manifestaciones más comunes del virus del dengue y representa 50%- 80% de los casos. La enfermedad tiene un período de incubación de dos a siete días, comienza de forma característica con fiebre de rápida aparición, escalofríos, mialgias intensas. Los pacientes pueden referir también artralgias, pero sin verdadera artritis detectable. La anorexia es característica y puede haber náuseas e incluso vómitos (18,22). Con frecuencia aparece cefalea, fotofobia y dolor retro orbitario. Signos físicos mínimos como inyección conjuntival y dolores a la palpación de los músculos o del epigastrio. Los síntomas se mantienen de dos a cinco días. La enfermedad tiene un espectro de presentación desde formas leves hasta severas. Menos constante aparece el exantema maculo papuloso, epistaxis sin diátesis hemorrágica, aislados casos de meningitis aséptica. Algunos casos desarrollan faringitis, infiltración pulmonar. Hay que diferenciarla de la leptospirosis sin íctero, las rickettsiosis y de síndromes febriles en sus inicios. El paciente puede recuperarse completamente o presentar síntomas inespecíficos (11,23,24).

##### 4.10.2. *Dengue hemorrágico*

Hay tendencia al sagrado ya sea por la piel, las mucosas, el sistema digestivo, espacio pleural, peritoneo, etc. (6,25).

#### 4.11. Mecanismos fisiopatológicos

Se forman anticuerpos antivíricos desprovistos de un papel protector, estimulada por la previa invasión de un serotipo heterólogo del virus dengue, tras interactuar con el virión el receptor FC, orienta a los virus a las estructuras dianas causando una potencial infección. A continuación, se produce daño celular, el virus actúa directamente sobre hepatocitos, neuronas y células endoteliales afectándolas. La salida de líquido no es proporcional con el daño endotelial. (12,26).

##### 4.11.1. Otros mecanismos fisiopatológicos:

-Acción de anticuerpos contra proteínas no estructurales del virus del dengue:

-Reacciona de forma cruzada con el fibrinógeno y proteínas del endotelio celular; activa el complemento con liberación de anafilotoxinas y causa lisis celular.

-Acción de citocinas:

-Aumentan la permeabilidad vascular con extravasación de líquido; causando disminución de la volemia, edema en los pulmones y choque. Los niveles de citocinas se correlacionan con la intensidad del cuadro clínico (28).

-Proliferación policlonal de las células B:

-Por la infección del virus del dengue aumenta la IgM. Los antígenos virales reaccionan con las moléculas plaquetarias, lo que produce lisis o inhibición de la agregación de las plaquetas.

##### 4.11.2. La inducción de la permeabilidad de los vasos y del choque vascular depende de algunos factores:

-Aparición de anticuerpos no neutralizante potenciadores.

-Edad: La predisposición a los cuadros graves del dengue descienden después de los 12 años.

-Sexo: las mujeres contraen más la enfermedad.

-Raza. Los sujetos de raza caucásica se afectan más.

-Secuencia de la infección: La infección por los serotipos 1 y 2 es más frecuente.

-Serotipo infectante. El 2 parece ser más peligroso. (27-29).

#### 4.12. Síndrome choque por dengue

Se presenta con alteraciones cardiovasculares como taquicardia e hipotensión por el trasudado de líquido extracelular hacia las cavidades corporales y puede acompañarse del exantema. Este período dura alrededor de 48 horas y los pacientes reaccionan de forma favorable con oxigenoterapia y administración de soluciones cristaloides o coloides en casos graves. Signos clínicos de alarma del shock por dengue incluye: hematocrito que se eleva rápidamente, dolor abdominal intenso, vomito persistente e hipotensión arterial grave. La mortalidad es alta con un 16% de fallecidos y aumenta hasta el 80% con el estado de choque (12,17).

#### 4.13. Diagnóstico

##### 4.13.1. Fiebre del dengue o dengue clásico

El hemograma indica neutrófilos bajos y linfocitos elevados. La prueba auxiliar para el diagnóstico es la serología (ELISA) de anticuerpos IgM, IgG. La presencia de anticuerpos IgM indica infección actual o reciente, suelen detectarse en un alto por ciento de casos de los 6 a 10 días, en la fase de estado de la enfermedad y en la recuperación los niveles de inmunoglobulina G son mucho más altos que los de inmunoglobulina M, puede realizarse aislamiento viral o detección molecular por amplificación del ARN viral (reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa) (20,29,30).

##### 4.13.2. Fiebre Hemorrágica

En el hemograma ocurren los hallazgos relacionados, más plaquetas igual o menor a de 100,000 por mm<sup>3</sup>, y elevación del hematocrito. En los casos graves se elevan las pruebas funcionales hepáticas, tiempo de protrombina prolongado y bajan los niveles de la fracción C3 del complemento (3,16,22,31,32).

Al inicio el cuadro clínico es similar, pero unos evolucionan hacia formas graves y otros hacia formas leves.

No hay prueba con valor predictivo de la evolución de los casos. Brasil ha hecho estudios encaminados a este fin, utilizando la PCR en tiempo real para detectar la expresión de ARN específico (29,30).

#### 4.13.3. Diagnóstico en pacientes con compromiso neurológico

El virus se detecta en el período febril mediante cultivo, PCR en sangre o líquido cefalorraquídeo (LCR). Además, pueden realizarse IgM e IgG específicas en LCR, IgM específica en sangre después del sexto día de enfermedad hasta 60 días y antígenos contra el virus en LCR. Al evaluar el LCR en los pacientes en que se sospecha una manifiesta encefalitis por dengue se debe hacer estudio citoquímico tradicional, además de la medición de C3, C4, C5, electroencefalograma y resonancia magnética (11,24,29).

#### 4.14. Tratamiento

Debido a su mecanismo fisiopatológico, el tratamiento del dengue se debe enfocar en el control de la sintomatología, evitando el estado de choque debido a la salida de líquidos fuera de los vasos (12,17,22). El manejo está basado en la gravedad del dengue establecido por la OMS. Según el CDC de Atlanta clasifica en grupos para el manejo del paciente con dengue (A, B, C) (11,29). En casos de dengue del primer grupo el tratamiento será ambulatorio, manteniendo al paciente hidratado y controlando la fiebre, así como realizando vigilancia clínica y del hemograma, en el segundo grupo (B) se trata del paciente con señales de alerta y su tratamiento dependerá de su estado según sea la ingesta adecuada de líquido o no, en el grupo C es el tratamiento en caso de dengue con Shock compensado el paciente recibirá un tratamiento de emergencia. En el dengue hemorrágico y de choque, así como intolerancia a líquidos por vía oral se deberá utilizar hidratación intravenosa con cristaloides. Las plaquetas se administran en sangrado y cifras bajas de plaquetas. (29,30).

#### 4.15. Principales resultados

-En relación a la frecuencia se observa que el dengue es la segunda entidad de las causadas por mosquitos (17,19,20,27,29)

-Entre los factores que inciden en la transmisión de la enfermedad existe similitud según encuentran los diferentes estudios revisados (1,21).

-En todos los estudios, existe consenso en relación a la fisiopatología de la enfermedad (16,21,25).

-En algunas investigaciones se ha detectado un desplazamiento de los mosquitos a zonas donde antes no existían debido a los cambios climáticos (3,6,20).

-Las formas clínicas de presentación del dengue son similares en la mayoría de los artículos revisados (5,11,14,19,27,29).

-Se ha encontrado variabilidad genética en el vector transmisor del dengue haciéndolo más resistente a los insecticidas y medidas de control (1,2,7,14,25,31).

-Varios autores reportan una elevada mortalidad por la enfermedad, fundamentalmente por el síndrome de shock por dengue (17,18,20). Se reportan además grandes pérdidas económicas en todas las regiones geográficas donde se encuentra presente la enfermedad (4,7,9,31).

Estos resultados revisten gran importancia y se requiere de nuevas investigaciones, ya que se observa que a pesar de las medidas de control vectorial, la enfermedad sigue propagándose a nivel mundial, regional y local, y la aparición de nuevas mutaciones genéticas hacen al mosquito resistente a las medidas de control vectorial así como a la mayoría de los insecticidas. También el cambio climático y el calentamiento global han incrementado la incidencia y prevalencia de la enfermedad en localizaciones nuevas.

## 5. Conclusiones

El dengue es una enfermedad re-emergente causada por el virus del dengue en sus 4 serotipos, transmitida al humano a través de la picadura del mosquito hembra infectada. Enfermedad de carácter contagioso y epidémico, que está presente en más de 100 países; causante de una alta morbimortalidad y cuantiosos daños económicos. No existe vacuna alguna contra la misma, por lo que se impone la necesidad de la participación social en el cumplimiento de las medidas preventivas en el control del vector y la voluntad política de los gobiernos para el control de la enfermedad.

## Agradecimientos

Agradecemos a la Escuela Superior Politécnica de Chimborazo y a la Facultad de Salud Pública por la realización de este evento científico que nos permite superarnos científicamente.

### Declaración de conflicto de interés

No existen conflictos de intereses entre los autores, entre instituciones o entidades financieras.

### Limitaciones de responsabilidad

Los puntos de vista expresados en este artículo son de entera responsabilidad de los autores.

### Fuentes de apoyo

La realización de esta investigación fue financiada con recursos propios de los autores.

### Referencias bibliográficas

1. Brady OJ, Gething PW, Bhatt S, Messina JP, Brownstein JS, Hoen AG, et al. Refining the Global Spatial Limits of Dengue Virus Transmission by Evidence-Based Consensus. Reithinger R, editor. *PLoS Negl Trop Dis*. 7 de agosto de 2012;6(8):e1760.
2. Ehelepola NDB, Ariyaratne K. The correlation between dengue incidence and diurnal ranges of temperature of Colombo district, Sri Lanka 2005–2014. *Glob Health Action*. 25 de diciembre de 2016;9(1):32267.
3. Bäck AT, Lundkvist A. Dengue viruses - an overview. *Infect Ecol Epidemiol*. 30 de enero de 2013;3(1):19839.
4. Dieng H, Ellias SB, Satho T, Ahmad AH, Abang F, Ghani IA, et al. Coffee, its roasted form, and their residues cause birth failure and shorten lifespan in dengue vectors. *Environ Sci Pollut Res*. 3 de junio de 2017;24(17):14782-94.
5. Bhatt S, Gething PW, Brady OJ, Messina JP, Farlow AW, Moyes CL, et al. The global distribution and burden of dengue. *Nature*. 25 de abril de 2013;496(7446):504-7.
6. Kouri G. Dengue, a growing problem of health in the Americas. *Rev Cuba Salud Pública*. 2011;37(Supl):616-8.
7. Lugones Botell M, Ramírez Bermúdez M. Dengue. *Rev Cuba Med Gen Integr*. 2012;28(1):123-6.
8. Herrera AL, Damaris F, Torres G, Mayda V, Donicario S, Lara ES, et al. Prevalencia puntual de arbovirosis en salas del Hospital General Docente “Dr. Agostinho Neto”, Guantánamo. *Rev Inf Cient*. 12 de septiembre de 2017;96(5):892-901.
9. Wilder-Smith A, Murray MB, Quam M. Epidemiology of dengue: past, present and future prospects. *Clin Epidemiol*. 20 de agosto de 2013;5(1):299.
10. San Martín JL, Brathwaite Dick O, del Diego J, Montoya RH, Dayan GH, Zambrano B. The History of Dengue Outbreaks in the Americas. *Am J Trop Med Hyg*. 3 de octubre de 2012;87(4):584-93.
11. Messina JP, Brady OJ, Scott TW, Zou C, Pigott DM, Duda KA, et al. Global spread of dengue virus types: Mapping the 70 year history. *Trends Microbiol*. 1 de marzo de 2014;22(3):138-46.
12. Acci PDE, Alcalá L, Quintero J, González-uribe C, Brochero H, Betancourt-Cravioto M, et al. Espectro clínico del dengue. Vol. 28, *Biomedica*. Centro Nacional de Información de Ciencias Médicas; 2015. 24 p.
13. Han WW, Lazaro A, Mccall PJ, George L, Runge-Ranzinger S, Toledo J, et al. Efficacy and community effectiveness of larvivorous fish for dengue vector control. *Trop Med Int Heal*. 1 de septiembre de 2015;20(9):1239-56.
14. Lazaro A, Han WW, Manrique-Saide P, George L, Velayudhan R, Toledo J, et al. Community effectiveness of copepods for dengue vector control: Systematic review. *Trop Med Int Heal*. 1 de junio de 2015;20(6):685-706.
15. Quintero Gil DC, Osorio Benítez JE, Martínez-Gutiérrez M. Competencia vectorial: Consideraciones entomológicas y su influencia sobre la epidemiología del dengue. *Iatreia*. 2010;23(2):146-56.

16. Sabchareon A, Wallace D, Sirivichayakul C, Limkittikul K, Chanthavanich P, Suvannadabba S, et al. Protective efficacy of the recombinant, live-attenuated, CYD tetravalent dengue vaccine in Thai schoolchildren: A randomised, controlled phase 2b trial. *Lancet*. noviembre de 2012;380(9853):1559-67.
17. Serrano-Gómez SE, Montijo-Vargas MC De, Rey-Serrano JJ. Comportamiento del dengue no grave en los últimos cuatro años en Santander, Colombia. *MedUNAB*. 2015;18(2): 107-15.
18. Castrillón JC, Castaño JC, Urcuqui S. Dengue en Colombia: diez años de evolución. *Rev Chil infectología*. abril de 2015;32(2):142-9.
19. Carod-Artal FJ, Wichmann O, Farrar J, Gascón J. Neurological complications of dengue virus infection. *Lancet Neurol*. 1 de septiembre de 2013;12(9):906-19.
20. Frantchez V, Fornelli R, Pérez Sartori G, Artaeta Z, Cabrera S, Sosa L, et al. La Revista médica del Uruguay. *Rev Médica del Uruguay*. 2016;32(1):43-51.
21. Caraballo Rodelo A, Chica Arrieta I, Ocampo Rivero M. Comportamiento epidemiológico del Dengue, Chikungunya y Zika. Córdoba – Colombia. 2014-2017. *Rev Colomb Salud Libr*. 30 de diciembre de 2017;12(2):7-14.
22. Real-Cotto JJ, Regato Arrata ME, Burgos Yépez VE, Jurado Cobeña ET. Evolución del virus dengue en el Ecuador. Período 2000 a 2015. *An la Fac Med*. 16 de mayo de 2017;78(1):29.
23. Alacalá Espinosa LA, Hernandez Pichardo AA. CONOCIMIENTOS, ACTITUDES Y PRÁCTICAS FRENTE A LA PREVENCIÓN DEL DENGUE, EN ESTUDIANTES DEL GRADO 6-1 DE UNA INSTITUCIÓN EDUCATIVA EN IBAGUÉ-TOLIMA. ( pag:19-31). *Rev Bio-grafía Escritos sobre la Biol y su enseñanza*. 17 de mayo de 2017;5(8):19.
24. Cardoso CW, Paploski IAD, Kikuti M, Rodrigues MS, Silva MMO, Campos GS, et al. Outbreak of Exanthematous Illness Associated with Zika, Chikungunya, and Dengue Viruses, Salvador, Brazil. *Emerg Infect Dis*. diciembre de 2015;21(12):2274-6.
25. Guzmán Tirado M. XIII Curso Internacional de Dengue, La Habana, Cuba. *Rev Cubana Med Trop*. 2013;65(3):281-2.
26. Diéguez Fernández L, Sosa Cabrera I, Pérez Arruti AE. La impostergable participación comunitaria en la lucha contra el dengue. *Rev Cubana Med Trop*. 2013;65(2):272-6.
27. Basso J. Dengue, desafíos para la mejor respuesta. *Rev Médica del Uruguay*. 2016;32(1): 5-7.
28. Villar-Centeno LA, Lozano-Parra A, Salgado-García D, Herran OF. Alteraciones bioquímicas como marcadores predictores de severidad en pacientes con fiebre por dengue. *Biomédica*. 4 de septiembre de 2012;33:63-9.
29. Van Dyne EA, Neaterour P, Rivera A, Bello-Pagan M, Adams L, Munoz-Jordan J, et al. Incidence and Outcome of Severe and Nonsevere Thrombocytopenia Associated With Zika Virus Infection—Puerto Rico, 2016. *Open Forum Infect Dis*. 1 de enero de 2019;6(1):1-9.
30. Gan VCH, Leo Y-S. Current epidemiology and clinical practice in arboviral infections - implications on blood supply in South-East Asia. Vol. 9, *ISBT Science Series*. 2014.
31. Lin RJ, Lee TH, Leo YS. Dengue in the elderly: a review. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 3 de agosto de 2017;15(8):729-35.
32. Lee TH, Lee LK, Lye DC, Leo YS. Current management of severe dengue infection. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2 de enero de 2017;15(1):67-78.